



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

기계 환기 중인 메티실린 내성
황색포도알균 폐렴 환자에서
에어로졸 반코마이신의 효능 및
약물동태학에 대한 연구

Efficacy and Pharmacokinetics of
Aerosolized Vancomycin in Methicillin-
resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia
under Mechanical ventilation

2018 년 08 월

서울대학교 대학원

임상의과학과 전공

조영재

기계 환기 중인 메티실린 내성
황색포도알균 폐렴 환자에서
에어로졸 반코마이신의 효능 및
약물동태학에 대한 연구

Efficacy and Pharmacokinetics of
Aerosolized Vancomycin in Methicillin-
resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia
under Mechanical ventilation

지도교수 임 재 준

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2018 년 04 월

서울대학교 대학원

임상의과학과 전공

조 영 재

조영재의 의학박사 학위논문을 인준함

2018 년 07 월

위 원 장	<u>최 은 화</u>	(인)
부위원장	<u>임 재 준</u>	(인)
위 원	<u>김 남 중</u>	(인)
위 원	<u>이 상 민</u>	(인)
위 원	<u>강 영 애</u>	(인)

요약(국문 초록)

서론: 중환자실에서 기계 환기 중인 메티실린 내성 황색포도알균 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 폐렴에 대한 정주 반코마이신의 치료 성적은 아직까지 만족스럽지 않다. 최근 항생제의 에어로졸 요법이 일부 다제내성균에 의한 폐렴에서 시도되고 있는데 아직까지 기계 환기 중인 MRSA 폐렴에서 에어로졸 반코마이신의 효능을 평가한 연구는 드물다.

방법: 중환자실에서 기계 환기 중인 MRSA 폐렴 환자를 대상으로 정주 반코마이신에 부가적으로 에어로졸 반코마이신을 투여했을 때 그 효능을 알아보기 위해 전향적 단일 환자군 2단계 2상 임상시험을 진행하였다. 또한, 에어로졸 투여에 따른 부작용을 관찰하였고 에어로졸 반코마이신의 약물동태학을 추가로 분석하였다. 일개 상급 종합병원 내과계 중환자실에서 48시간 이상 기계 환기 중이면서 MRSA 폐렴으로 진단받고 정주 반코마이신을 이미 투여 중인 환자들 중 연구 참여에 동의한 환자들을 대상으로 임상시험을 진행하였다. 연구에 참여한 환자들은 에어로졸 반코마이신을 12시간마다 250mg씩 진동그물막 방식의 분무기를 통해 5일 동안 투여 받았다. 일차 결과는 전체 항생제 치료 종료 시 임상적 치료 성공 여부였으며, 이차 결과로는 미생물학적 반응, 중환자실 및 병원 내 사망률, 기계 환기 이탈 일수 등을 분석하였다. 에어로졸 반코마이신의 약물동태학을 알아보기 위해 투여 시간에 따른 기도 내 반코마이신 농

도를 각각 측정하였다. 기존의 잘 알려진 반코마이신의 전신 부작용과 함께 반코마이신의 국소 투여에 따른 기관지 경련, 저산소증 및 반코마이신 내성 미생물의 출현 등과 같은 치료 관련 부작용을 함께 평가하였다.

결과: 최종적으로 20명의 환자가 등록되었고, 연령의 중앙값은 75세, 남자가 13명이었으며, 원내 폐렴인 경우가 18명이었다. 에어로졸 반코마이신을 포함한 모든 항생제 치료가 끝났을 때 13명(65.0%)의 환자에서 임상적 치료 또는 개선을 보였고, 1단계 통과 기준을 조기 만족하였다. 치료 종료 시점에서 평가된 기도 내 MRSA 박멸은 14명(70.0%)에서 확인되었고, 중환자실 및 병원 내 사망률은 각각 30%, 35%였다. 에어로졸 반코마이신의 최대 농도는 분무 후 4~5 시간째 관찰되었고 98.75 ± 21.79 mcg/ml 였다. 에어로졸 반코마이신의 치료적 분무 투여에 따른 전신 부작용은 관찰되지 않았으나 2명에서 기계 환기 비동기화로 인한 저산소증이 관찰되었다. 이는 기계 환기 설정의 재조정 및 산소 분압 증가로 쉽게 조절되었다. 3명에서 반코마이신 내성 균주가 확인되었고, 호흡기 검체에서 1건, 소변 및 대변 검체에서 각각 1건씩 검출되었으나, 내성 균주에 의한 임상적 추가 감염 사례는 없었다.

결론: 에어로졸 반코마이신 병용 요법은 기계 환기 중인 중증 폐렴 실린 내성 황색포도알균 폐렴 환자에서 전신 부작용 없이 치료 성적을 높을 수 있는 대안적 요법이 될 수 있다.

주요어: 기계 환기, 메티실린 내성 황색포도알균, 에어로졸 반코마이

신, 중환자실, 폐렴

학 번: 2011 - 30645

목 차

요약(국문 초록)	i
목차	iv
표 목록	v
그림 목록	vii
I. 서론	1
II. 연구 방법	16
III. 결과	36
IV. 고찰	57
참고문헌	72
초록(영문)	79

표 목 록

표 1. 문헌에서 검토된 흡입 항생제 요법 현황	12
표 2. 선정 기준 및 배제 기준	17
표 3. 연구 디자인에 따라 산출된 유효 피험자 수	22
표 4. 에어로졸 반코마이신의 투여 방법	24
표 5. 임상 호흡기 감염 점수(Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)	30
표 6. 등록된 대상자들의 기본 특성	37
표 7. 등록 환자 군에서 임상적 반응 평가, 미생물학적 반응 평가 및 치료 성적(일차 결과)	41
표 8. 사망률 및 기계 환기 이탈 일수(이차 결과)	45
표 9. 등록된 환자 군과 탈락된 환자 군 사이의 주요 결과 비교	46
표 10. 등록된 환자 군 중 치료 성공 환자와 그렇지 않은 환자 사이의 차이 비교	49
표 11. 에어로졸 투여와 관련하여 발생한 모든	

부작용 및 내성 군주 출현 여부..... 53

표 12. 중증도 및 나이로 짝짓기한 등록된 환자 군과
탈락된 환자 군 사이의 주요 결과 비교..... 65

그림 목록

그림 1. 국내 중환자실에서 분리된 주요 원인균 및 항생제 내성률	2
그림 2. 다양한 형태의 분무기 원리 모식도 (A, Jet; B, Ultrasonic; C, Vibrating mesh plate)	3
그림 3. 정상인에서 정주 반코마이신 투여 1~2시간 후에 측정된 폐 조직(lung tissue) 및 혈장(plasma) 내 반코마이신 농도.....	6
그림 4. 중환자에서 반코마이신 투여 1~2시간 후에 측정한 상피안감액(epithelial lining fluid, ELF) 및 혈장(plasma) 내 반코마이신 농도	7
그림 5. 기계환기연관기관지염/폐렴(VAT/VAP) 치료에 있어 에어로졸 항생제 요법의 개념도	9
그림 6. 기도 내 반정량적 배양 검체에 대한 에어로졸 항생제의 효과.....	9
그림 7. 분무 투여와 정주 투여 사이에 시간에 따른	

녹농균의 항생제 내성 발현 양상	10
그림 8. 쥐에서 확인된 전신 투여 vs. 폐장 투여에 따른 반코마이신의 약물동태학적 변화 양상(A, 폐 조직 농도; B, 기관지폐포세척액 농도)	13
그림 9. 연구 진행 단계	23
그림 10. 인공 호흡기 회로와 분무기가 연결된 실제 모습	25
그림 11. 판정을 위해 정리된 자료 결과 사례 (A, 성공; B, 실패)	31
그림 12. 연구대상자의 등록 흐름도	36
그림 13. 반코마이신에 대한 MRSA MIC 분포	39
그림 14. 등록 환자 군에서 임상적 반응 평가, 미생물학적 반응 평가 및 치료 성적(일차 결과)	42
그림 15. 에어로졸 치료 경과에 따른 전체 및 환자 별 CPIS 점수 변화(A, B)	43
그림 16. 에어로졸 반코마이신의 약물동태학	54
그림 17. 심한 기관지염 소견을 보여주었던 4명의	

에어로졸 반코마이신 투여에 따른 기관지내시경적	
기도 염증 소견의 변화.....	55

I. 서론

1. 중환자실 내에서의 다제내성균 감염증 문제

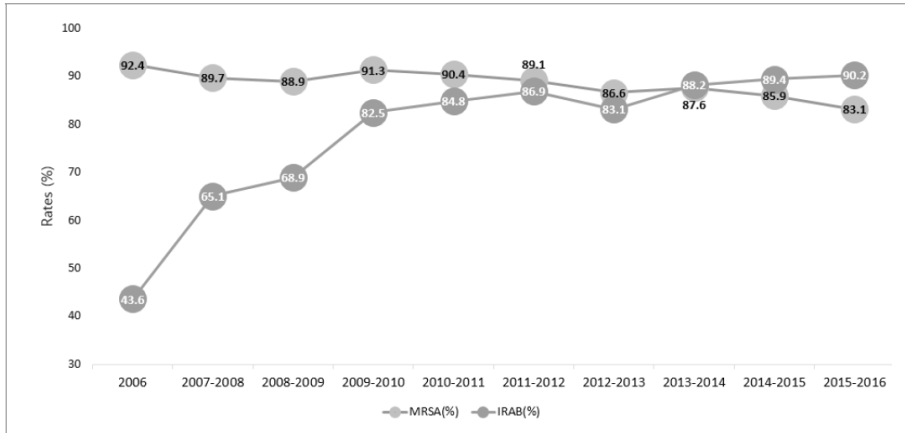
국내 중환자실내에서 발생하는 원내 감염은 크게 기계환기연관폐렴, 중심정맥관연관감염, 유치도뇨관연관감염으로 구분이 될 수 있는데 이 중 임상적으로 가장 큰 비중을 차지하는 것이 바로 기계환기연관폐렴(Ventilator-associated pneumonia, VAP)이다(1).

VAP은 대표적인 원내 폐렴(Nosocomial pneumonia)이면서, 현재까지도 진단과 치료에 있어 불확실성이 존재하고 특히 국내의 중환자실에서 발생한 VAP의 원인균으로서 다제내성균의 문제가 심각한 상황인데, 상대적으로 낮은 치료 성적을 보여주고 있다는 임상적 측면뿐만 아니라 중환자실 재원 기간 증가에 따른 의료자원 배분 및 경제적 문제와 같은 사회적 문제까지 야기하고 있는 실정이다(2).

이러한 중환자실 내 다제 내성균 중 최근 들어 그 상대적 빈도는 다소 감소했지만 여전히 가장 중요한 균주 중 하나가 바로 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이며 특히 폐렴에서는 그람 양성균 중에서 약 80~90%에 해당하는 가장 높은 빈도를 보여주고 있다(그림 1)(3).

그림 1. 국내 중환자실에서 분리된 연도별 주요 원인균 및 항생제 내성률

	2006	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
MRSA	92.4	89.7	88.9	91.3	90.4	89.1	86.6	87.6	85.9	83.1
IRAB	43.6	65.1	68.9	82.5	84.8	86.9	83.1	88.2	89.4	90.2



MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; IRAB, Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

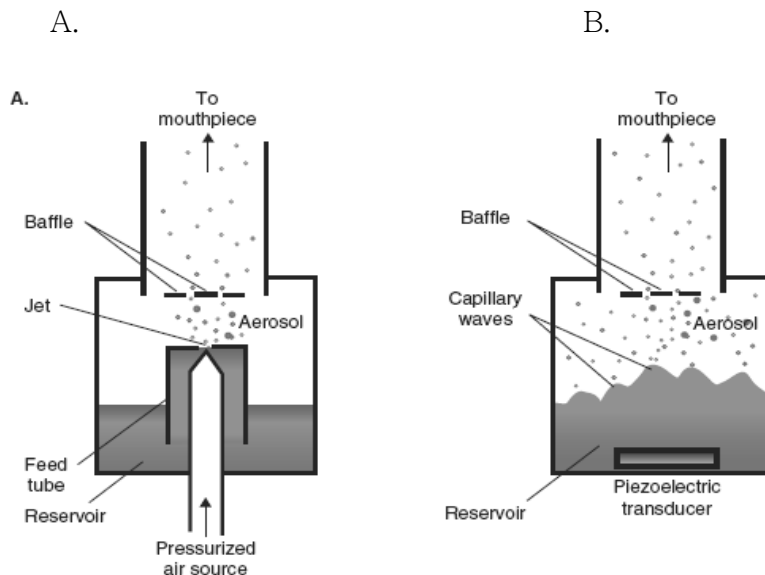
2. 에어로졸 항생제의 이론적 근거

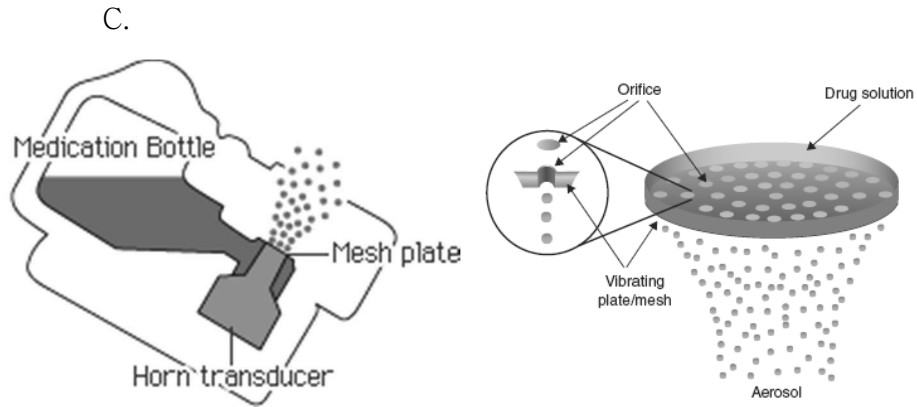
기본적으로 안구 감염이 있으면 항생제 성분의 안약을 투여하고 상처에 의한 피부 감염이 있으면 항생제 성분의 연고를 바르는 것처럼, 기관지 및 폐포에 생긴 감염증인 폐렴에서 에어로졸 항생제를 적용하는 것은 일견 매우 당연한 치료적 수단으로서의 선택이라 할 수 있다. 때문에 실제로 에어로졸 항생제 사용에 대한 연구는 40여년 전으로 거슬러 올라가는데, (Klastersky et al. Chest 1972, Feeley et al. N Engl J Med

1975, Klick et al. J Clin Invest 1975, Smith et al. N Engl J Med 1977) 많은 연구들이 있었음에도 불구하고 이 때의 연구 결과들이 효과적이지 못했던 여러 이유 중 가장 중요한 것 중 하나는 약물을 폐의 하기도까지 충분히 전달하기 어려웠던 과거 분무기(Nebulizer) 방식 때문으로 생각할 수 있다(4-7).

하지만, 이후 꾸준히 분무기의 개선 및 발전이 이루어졌고 특히 최근 개발된 초음파 혹은 진동그물막(Vibrating mesh plate)를 이용한 분무 방식의 경우 대상 약물을 보다 효과적으로 하기도까지 도달하게 하는 것이 가능해짐으로써(8-10), 특히 중환자실에서 기계 환기를 적용 중인 환자의 경우 투여되는 에어로졸은 공기 중으로 새어 나갈 염려도 거의 없기 때문에 항생제 뿐만 아니라 기존의 모든 약제에 대해 에어로졸 투여 방법의 중요성이 부각되고 있다.

그림 2. 다양한 형태의 분무기 원리 모식도(A, Jet; B, Ultrasonic; C, Vibrating mesh plate)





3. 에어로졸 항생제 투여의 장점과 단점

에어로졸로 약물을 투여하면, 침범된 폐장에 직접적인 투여를 통한 조직 내 높은 약물 농도를 유지할 수 있게 하면서 정주 항생제 사용을 줄임으로서 이로 인한 약물의 부작용 및 특히 최근 임상에서 문제가 되고 있는 *Clostridium difficile* infection과 같은 중복 감염의 빈도를 줄일 수 있다. 실제 다제 내성균주의 경우 항생제의 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)가 높아지면 여전히 기존의 약제로도 효과적인 치료를 할 수 있는 가능성이 있으나, 특히 폐렴에 있어서 대부분 폐 조직 내로 침투를 충분히 하기 위해 전신적으로 항생제를 투여하였을 경우 여러가지 다양한 독성을 감당할 수 없다는 문제가 발생할 수밖에 없고, 반코마이신의 경우 정상인과 중환자에서 약물의 혈장 농도와 조직 혹은 상피안감액(Epithelial lining fluid) 내 농도에 대한 연관성이 잘 알려져 있어 이를 통해 조직에서의 적정 농도에 해당하는 혈장 농도를 예측할 수 있다(그림 3, 4)(11-13).

다만, 에어로졸 형태로 투여함에 따라 피부와 달리 방어막이 별도로 존재하지 않은 기관 점막에 대한 생체 내 직접 적용이기 때문에 부작용

발생 또한 주의하여야 하는 것 또한 사실이다. 하지만, 이러한 우려 가능한 국소 부작용은 대개 기관지 자극을 유발하는 것으로 알려진 첨가제 혹은 부용제가 원인인 것으로 알려져 있는데 특히 기존의 주사제인 경우 안정화제로 쓰이는 첨가제들 중 아황산 나트륨, 안식향산 나트륨 등이 그러하다고 알려져 있으나, 이번 연구에 사용하였던 반코마이신의 경우 이러한 첨가제가 함유되어 있지 않음을 제약회사로부터 직접 확인할 수 있었다.

그림 3. 정상인에서 정주 반코마이신 투여 1~2시간 후에 측정한 의 폐 조직(lung tissue) 및 혈장(plasma) 내 반코마이신 농도

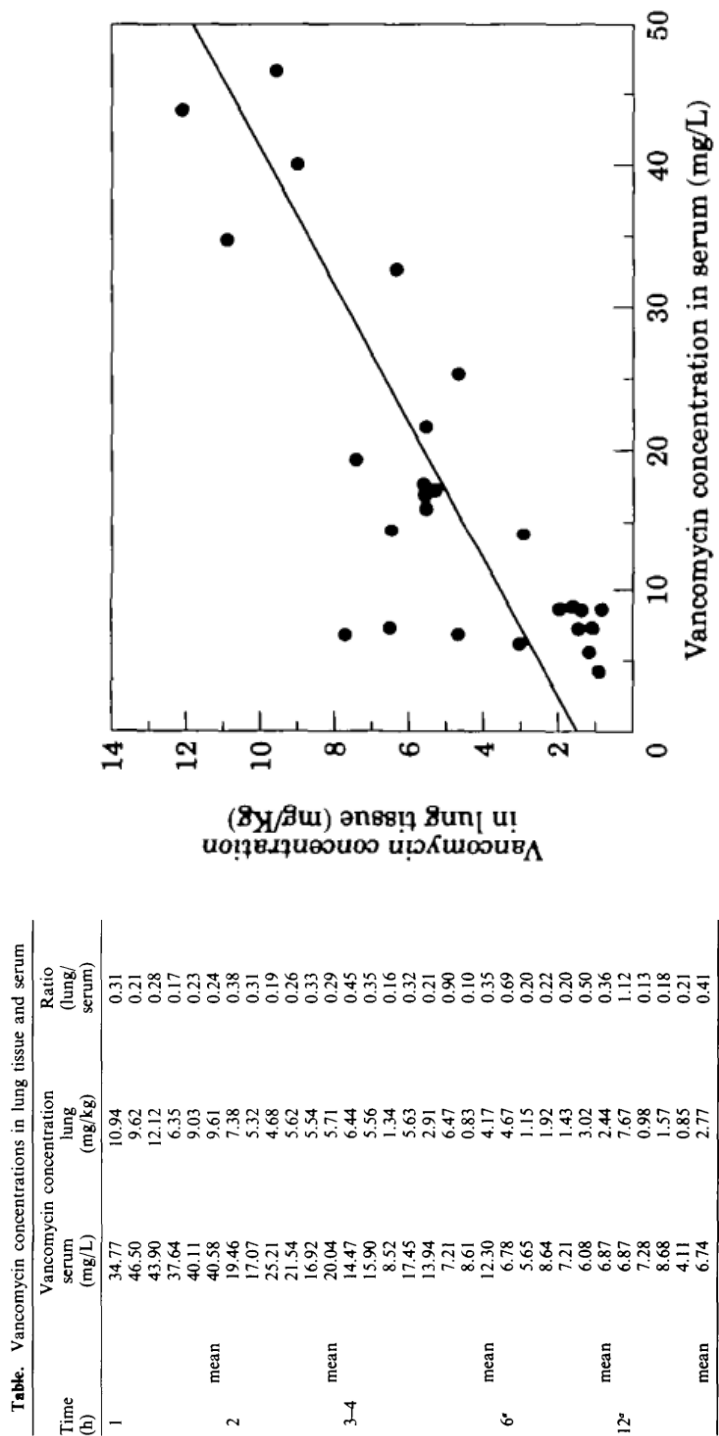
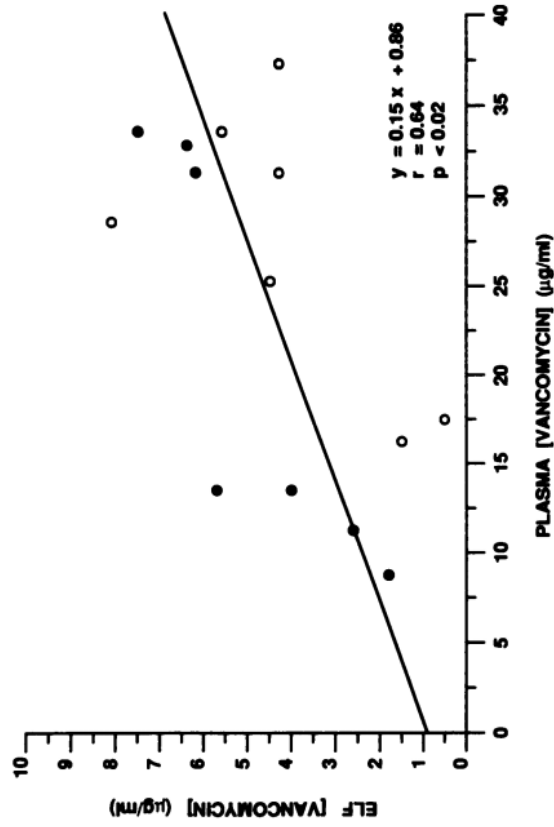


그림 4. 중환자에서 반코마이신 투여 1~2시간 후에 측정된 상피안감액(epithelial lining fluid, ELF) 및 혈장(plasma) 내 반코마이신 농도

TABLE 2. Distribution of vancomycin in 14 critically ill patients

Patient no.	Vancomycin concn (μg/ml) in:	
	Plasma	ELF
1	10.9	2.5
2	33.5	5.6
3	37.4	4.2
4	25.2	4.5
5	17.3	0.4
6	31.4	4.2
7	13.9	3.9
8	31.7	6.3
9	13.9	5.6
10	28.4	8.1
11	33.9	7.5
12	15.9	1.4
13	9	1.8
14	32.9	6.3
Mean ± SD	24 ± 10	4.5 ± 2.3



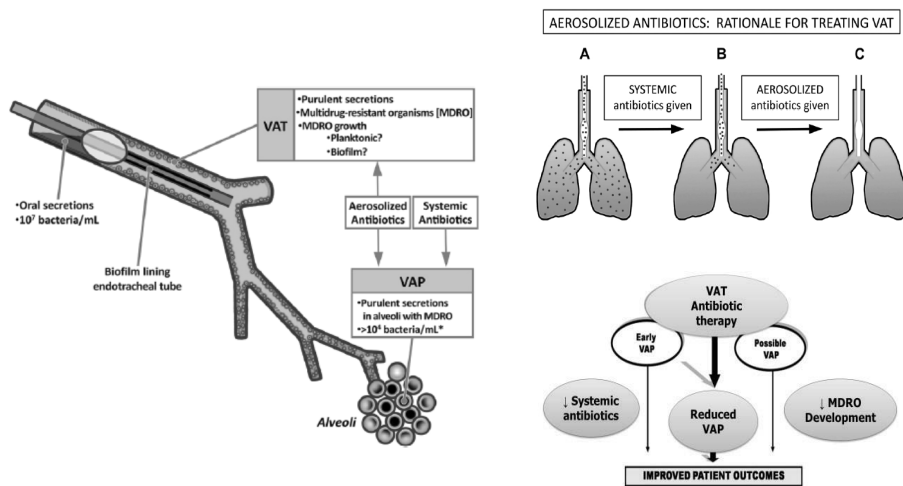
4. 원내 폐렴에서의 에어로졸 항생제

원내 폐렴 중 가장 큰 빈도를 차지하는 VAP 발병 기전의 핵심은 구강 혹은 위장관내로부터 발생하는 “silent or non-silent aspiration” 혹은 “inhalation via endotracheal tube”이다. 어떤 경로가 되었든 이로 인해 발생하는 첫 사건은 Tracheobronchial colonization에 의한 기계환기연관기관지염(Ventilator-associated tracheobronchitis, VAT) 때문인 것으로 알려져 있고, 따라서 VAT이 진단되는 경우라면 VAP로 이어질 확률이 매우 높아지기 때문에 적절한 시점에서 VAT를 치료하는 것이 VAP를 예방할 수 있다는 이론적 근거가 될 수 있다(그림 5)(14). 이는 가장 최근에 VAP의 예방전략으로 사망률의 감소까지 인정이 된 선택적 구강 오염 제거(Selective Oral Decontamination) 혹은 선택적 장내 오염 제거(Selective Digestive Decontamination) 방법에서도 그 연관성을 찾을 수 있다(15, 16).

이러한 VAT의 치료전략으로 에어로졸 항생제를 고려하는 것은, 아직까지 폐렴으로 발전하지 않은 단계에서 전신적 항생제의 사용을 제한하면서 증명된 감염에 대한 효과적 치료를 시도한다는 측면에서 보았을 때 약제의 투여 방법 면에서 용이하고 투여 경로에 따른 부작용만 없다면 시도해 볼 수 있으며 특히 에어로졸 형태로 투여할 경우 비교적 균일한 형태의 약물 입자를 기도의 말단 부위까지 전달하는 것이 가능하며, 특히 정주 투여 시 폐 조직 침투가 떨어지는 것으로 알려진 aminoglycoside 계열의

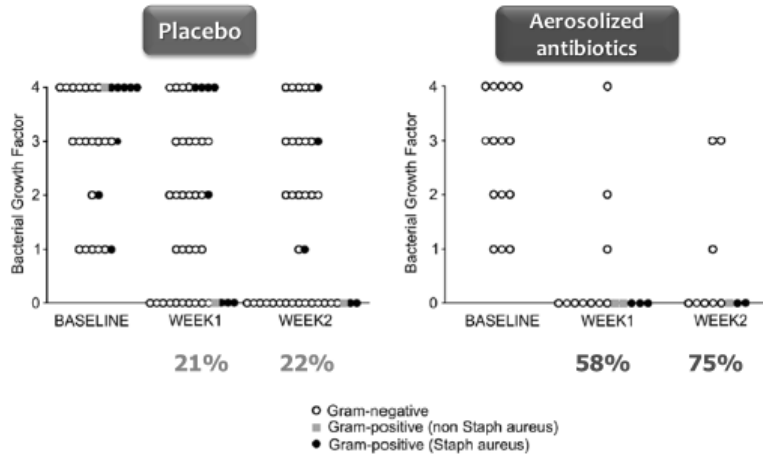
약제(tobramycin, amikacin) 중에는 건강한 성인을 대상으로 정주 약물 치료적 농도 모니터링에 해당하는 수준의 안전하고 효과적인 에어로졸 투여 용법에 대한 연구 결과 또한 이미 알려져 있다(17, 18).

그림 5. 기계환기연관기관지염/폐렴(VAT/VAP) 치료에 있어 에어로졸 항생제 요법의 개념도



아래의 결과(그림 6)는 원내 폐렴에 대한 치료적 방법으로 에어로졸 항생제를 사용한 비교적 최근의 무작위 배정 임상시험 결과로서 기도 흡인 배양 결과에서 균 동정이 감소하는 뚜렷한 임상적 호전을 보여준 바 있다.

그림 6. 기도 내 반정량적 배양 검체에 대한 에어로졸 항생제(vancomycin, gentamicin)의 효과(19)



또 다른 연구로는 2011년 프랑스 연구자들이 녹농균에 의한 원내 폐렴에 대해 에어로졸 ceftazidime+amikacin과 정주 ceftazidime+amikacin의 치료효과를 직접적으로 비교한 2상 임상시험으로 46명의 환자들을 대상으로 시행하였는데 에어로졸 그룹의 치료 효과가 70.0% vs. 55.0%로 더 좋았고 치료 실패는 15.0% vs. 30.0%로 오히려 더 적었던 결과를 보여주었다. 특히 이 연구에서는 내성 균주의 출현에 있어 오히려 정주 요법 그룹에서 더 많이 관찰되었고, 약제 부작용은 에어로졸 그룹 중 3명에서 가역적인 기도 폐쇄가 있었던 것으로 제외하고는 투여와 관련된 사망은 없어 에어로졸 항생제 요법의 실제 적용 가능성을 매우 높은 연구로 볼 수 있다(그림 7) (20).

그림 7. 분무 투여와 정주 투여 사이에 시간에 따른 녹농균의 항생제 내성 발현 양상

	Baseline	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9
Nebulized group					
BAL (n)	20	17	16	12	12
BAL <i>P. aeruginosa</i> +	20	1	0	2	5*
<i>P. aeruginosa</i> susceptibility (n)					
CAZ AMK					
S S	16	1		2	5
S I [†]	1				
I [‡] S	2				
I [§] I [†]	1				

	Baseline	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9
Intravenous group					
BAL (n)	20	16	15	10	11
BAL <i>P. aeruginosa</i> +	20	8	8	5	6
<i>P. aeruginosa</i> susceptibility (n)					
CAZ AMK					
S S	17	6	5	1	3
S I	3	2		1	
I S			1	2	1
R S			2	1	1
R I					1

BAL = Bronchoalveolar lavage; *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*; CAZ = ceftazidime; AMK = amikacin; S = Susceptible. *P. aeruginosa*'s susceptibility is defined as follows (36): for ceftazidime, S = Minimum inhibitory concentration (MIC) ≤ 4 mg.L⁻¹; I = MIC > 4 and ≤ 32 mg.L⁻¹; R = MIC > 32 mg.L⁻¹; for amikacin, S = MIC ≤ 8 mg.L⁻¹; I = MIC > 8 and ≤ 16 mg.L⁻¹; R = > 16 mg.L⁻¹.

*In 2 patients, *P. aeruginosa* were identified at concentrations $< 10^3$ cfu.mL⁻¹ and there was no evidence of pneumonia recurrence (CPIS < 6 and improvement of lung aeration).

[†] MIC of amikacin = 16 mg.L⁻¹; [‡] MIC of ceftazidime = 12 and 32 mg.L⁻¹; [§] MIC of ceftazidime = 6 mg.L⁻¹.

5. MRSA 폐렴에 대한 에어로졸 반코마이신의 임상

적용 사례

다양한 그람 음성균에 의한 원내 폐렴에 대해서는 Tobramycin, Amikacin, Ceftazidime, Levofloxacin, Colistin 등의 약제들을 에어로졸로 사용한 기존 연구들이 많이 알려져 있다. 그러나 가장 중요한 중환자실 원내감염균에 해당하는 MRSA에 대해서는 일부 증례보고 및 앞서 이미 언급했던 하나의 무작위 대조 비교 임상시험에서 3명의 MRSA VAP 환자가 포함되어 있는 결과가

현재까지 전부이다(21, 22). 하지만 이 연구에서도 단지 효능 만을 보았을 뿐, 내성 균주의 출현 여부나 약물동태학적 분석은 이루어지지 않았다는 제한이 있었다. 연구 시작 당시 미국 국립보건원 임상연구등록 웹사이트(ClinicalTrials.gov)에 등록된 에어로졸 반코마이신 연구 건 수는 “Aerosolized vancomycin”으로 조회 시 5건, “Nebulized vancomycin”으로 조회 시 3건으로 매우 적었고 진행 중이거나 혹은 등록이 시작되지 않은 상황이었다.

표 1. 문헌에서 검토된 흡입 항생제 요법 현황

Cystic fibrosis	Mechanically ventilated patients
Gentamicin	Sisomicin
Amikacin	Gentamicin
Levofloxacin	Amikacin
Tobramycin ¹	Cefuroxime/Ceftazidine
Aztreonam lysine ¹	Colistin-polymyxin B
Liposomal amikacin ²	Vancomycin
	Amikacin proprietary preparation ²

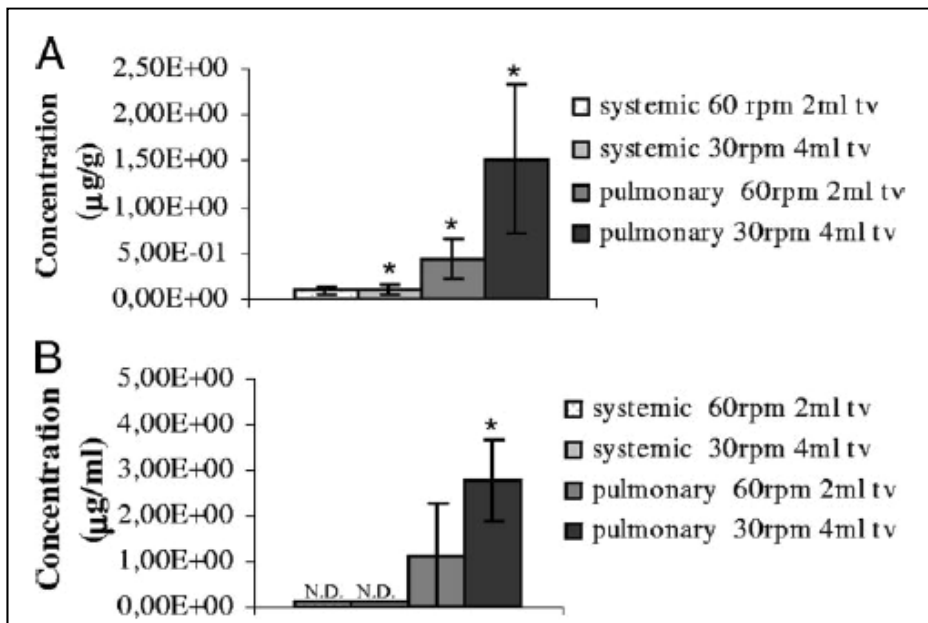
¹ FDA-approved drugs; ² Phase II trial completed.

6. 에어로졸 반코마이신의 실제 적용 가능성 검토

앞서 에어로졸의 장, 단점에 대해서도 언급하였던 바 이미 오래전부터 널리 사용 중인 정주 반코마이신 제제에는 첨가제가 포함되어 있지 않았으므로 현재의 약제 형태 그대로 흡입 용법의 적용이 이론적으로 가능한 것으로 제조회사를 통해 검토가 되었다.

이미 해외의 제약사 중에는 흔히 천식 혹은 만성폐쇄성폐질환의 치료제로 쓰이는 세레타이드, 심비코트와 같은 분말 형태의 흡입형 반코마이신 제제를 개발하여 현재 1상 임상시험이 진행되고 있는 중이기도 한 상태이다. 그 외 동물실험을 통해 검토된 결과에 따르면 에어로졸 반코마이신을 적용하였을 때만이 실제 폐 조직에는 충분한 치료적 약물 농도가 도달할 수 있다는 연구결과가 다음과 같이 보고되기도 하였다(그림 8)(23).

그림 8. 쥐에서 확인된 전신 투여 vs. 폐장 투여에 따른 반코마이신의 약물동태학적 변화 양상 (A, 폐 조직 농도; B, 기관지폐포세척액 농도)



7. MRSA 폐렴에 대한 에어로졸 반코마이신의

필요성

이상의 검토된 내용을 고려하였을 때, 에어로졸 반코마이신은 약물의 효능 측면에서 볼 때 기존의 반코마이신 정주 요법이 갖고 있는 한계인 낮은 조직 내 침투, 높은 혈장 내 단백질 결합 문제를 극복하면서 특히 중환자실에서 기계 환기 중인 중증 폐렴 환자에게 보다 적절한 치료적 유효 농도를 제공할 수 있다. 또한, 안전성 측면에서는 특히 치료 초기에 대부분의 첫 반코마이신 치료적 약물 농도 측정 결과가 “subtherapeutic” 수준으로 나오는 문제가 결국 초기 부적절한 항생제 치료 상황을 유발하여 내성을 더 유발할 수 있다는 점, 이를 극복하기 위해 부하 용량의 반코마이신 사용 시 혈역학적으로 불안정한 중환자에서 신장 독성을 초래할 위험이 크다는 점, 중환자의 불안정한 상태에 따른 약물의 체내 분포 정도에 대한 적절한 예측이 어려운 점, 현재까지 대안 요법으로 나온 리네졸리드는 현재 국내 보험 기준 내에는 허가도 되어 있지 않으면서, 고가이고 신경손상 및 골수 부전과 같은 다른 부작용이 있다는 점 등을 고려하였을 때, 에어로졸 반코마이신 요법은 충분히 그 임상적 의의를 가질 수 있는 보완적, 대안적 치료 전략이 될 수 있을 것으로 판단된다(24-26).

이에 본 연구에서는 중환자실에서 기계 환기를 적용 중인 MRSA 폐렴에 대한 새로운 대안적 치료방법으로 에어로졸 반코마이신을 기존 치료에 추가하였을 때 임상적 치료 성적 향상을 가져올 수 있는지 알아보고자 하였다(Clinical treatment response). 또한

에어로졸 반코마이신 투여에 따른 약물동태학적 분석을 추가하고,
기도 내 MRSA 박멸과 관련한 미생물학적 반응 효과도 알아보고자
하였다(Microbiological response).

II. 연구 방법

1. 연구 디자인, 연구 대상 및 등록

이 연구는 단일 환자군, 비 무작위배정, 최적화 2 단계, 2 상 임상시험(Single-arm, Non-randomized, Optimal Two-stage design for Phase II clinical trials)으로 설계되었다. 헬싱키 선언에 따른 연구 윤리성 확보를 위해 연구 수행 기관인 분당 서울대학교병원 생명윤리위원회 심의를 득하였고(IRB Number: B-1206-156-004), 연구 시작 전 본 연구의 내용을 미국 국립보건원 임상연구등록 웹사이트에 정식 등록하였다(ClinicalTrials.gov Identifier NCT01925066). 또한 연구는 분당 서울대학교병원 일반연구과제 지원을 받아서 진행되었다(SNUBH Research Fund No.11-2012-022).

연구대상은 19 세 이상의 성인 중, MRSA 에 의한 폐렴을 동반하고 중환자실로 입실하여 기계 환기를 적용 받으면서, 이미 정주 반코마이신 투여를 시작한 환자들을 대상으로 하였고 폐렴의 정의로는 폐 실질 감염의 증거로 가래를 동반한 기침, 발열, 오한 및 호흡곤란을 호소하면서 흉부 방사선학적으로 침윤이나 경화의 소견을 사용하였다. 보다 구체적인 환자의 선정 기준과 제외 기준은 다음 표 2 와 같았다(27). 연구는 단일 기관인 분당서울대학교병원 내과계 중환자실에서 2014 년 1 월부터 2017 년 12 월까지

진행되었으나, 책임 연구자가 부재 중이었던 2015 년 8 월부터 2016 년 7 월 동안은 환자를 등록하지 않았다.

표 2. 선정 기준 및 배제 기준

Inclusion criteria

Age \geq 19 years

Mechanical ventilation (\geq 48 hours)

Ongoing systemic vancomycin treatment

Nosocomial MRSA pneumonia¹

Healthcare-associated pneumonia (HCAP)

Hospital-acquired pneumonia (HAP)

Ventilator-associated pneumonia (VAP)

Community-acquired MRSA pneumonia²

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

¹Definition and classification of nosocomial pneumonia were based on 2005 ATS/IDSA guidelines with MRSA in bronchoalveolar lavage (for the most infiltrative lesion on chest X-ray) fluid $>10^4$ CFU/mL; “Healthcare-associated” means that pneumonia who have any of the following risk factors, such as residence in a nursing home or extended care facility, “hospital-acquired” means that pneumonia not incubating at the time of hospital admission and occurring ≥ 48 hours after admission, and “ventilator-associated” means that pneumonia occurring ≥ 48 hours after endotracheal intubation; ²As same as nosocomial case, only admitted via emergency room from community (not including healthcare-associated facilities)

Exclusion criteria

Non-bacterial pneumonia
 Underlying respiratory condition¹
 Bronchiectasis
 Previous pulmonary tuberculosis
 Chronic obstructive pulmonary disease
 Asthma
 Pleural effusion required drainage
 Active primary or metastatic lung cancer
 Severe congestive heart failure²
 Decompensated liver cirrhosis
 Ongoing intravenous vancomycin treatment due to other than pneumonia
 History of adverse effect to inhaled salbutamol
 Hypersensitivity to vancomycin
 Microbiologic evidence of *Enterococcus*
 Pregnancy or breast feeding
 Immunocompromised³
 Aggressive medical condition⁴
 Severe acute respiratory distress syndrome⁵
 Vancomycin MIC \geq 2 mcg/mL
 Other inhaled antibiotics within 48 hours
 Unable to adhere to ventilator protocol
 Unable to place arterial catheterization

MIC, minimal inhibitory concentration.

¹Need to be confirmed by computed tomography, spirometry and/or provocation test; ²Left ventricular ejection fraction <30% in echocardiography;
³Systemic corticosteroid (\geq 1mg/kg) over 3 months, organ transplantation recipient, AIDS; ⁴Expected with poor prognosis [ex. Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation (APACHE) II score>35]; ⁵PaO₂/FiO₂ <100 mmHg

2. 연구 대상자 수 산출

이 연구의 가설은 다음과 같다.

$$H_0: p \leq p_0$$

$$H_1: p > p_0$$

p_0 = 기존의 반코마이신 투여 방식으로 치료했을 때
치료반응률

p = 새로운 반코마이신 투여 방식으로 치료했을 때 치료반응률

이 연구는 미국 국립 암 센터 Biometric Research Branch 소속 Richard Simon 박사의 “Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials” 방법을 이용하였다(28). 이 통계적 방법은 기존에 알려진 약제에 비해 새로운 효과를 가질 것으로 기대되는 약제의 효과를 평가하기 위한 2 상 임상시험연구에서 사용되는 방법 중 하나인데, 특히 항암 화학요법과 같이 이미 알려진 기존의 약제에 새로운 약제를 병합했을 때 효과의 차이를 보거나 본격적인 대규모 3 상 임상시험연구 시작 전 일종의 “개념 증명” 연구에 적용되는 방법으로 알려져 있다.

특히 이 방법은 효과를 보고자 하는 약의 효능이 아주 높지는 않으나 환자를 모으는데 비교적 시간이 많이 걸리면서 치료 반응을 평가하기 위해서는 최소한 수주일 정도의 시간이 필요하지만, 많은

피험자 수를 모으기가 힘든 임상적 환경에 주로 적용이 되는 방법으로 알려져 있다. 위 가설 검정을 위해 환자 등록을 두 단계로 나누어서 1 단계에서 목표 치료 반응을 달성하지 못했을 경우, 귀무가설을 기각하지 못하고 2 단계로의 진행을 중단하게 되고, 반대로 이를 달성했을 경우 전체 목표 피험자 수까지 계속 환자 등록을 진행하여 최종적으로 이미 정해진 치료 반응 비율을 달성하게 되면 처음 피험자 수를 결정하기 위해 미리 설정한 통계적 유의성을 자연스럽게 확보하게 되는 연구 방법이다. 유의수준 α 값 및 검정력 β 값은 통상적인 대조 실험 연구에서 적용되는 0.05, 0.2 로 동일하게 설정하였다.

따라서 연구를 위해 필요한 목표 피험자 수를 결정하는데 있어 p , p_0 두 비율을 어떻게 결정하는 것이 중요한데 다음과 같은 기존의 문헌 고찰, 국내 미발표 임상 결과 자료 및 연구진행 병원 내 감염관리 자료를 통해 다음과 같이 결정할 수 있었다.

1) 2012 년 MRSA 원내 폐렴 환자 448 명을 대상으로 시행된 prospective, double-blind, controlled, multicenter 연구 결과에서 vancomycin-treated nosocomial pneumonia 군의 임상적 치료성공율은 약 46.6%였고 linezolid-treated 군은 57.6%로 나타났다.(26) 이 연구에 참여한 환자들 중 약 40% 정도는 기계 환기를 받지 않았던 환자이며 실제로 환자의 중증도를 나타내는 APACHE II 점수 평균은 약 17 점 정도로

이는 통상적인 연구진행 병원 중환자실 폐렴 환자들의 평균 APACHE II 점수인 25 점에 비해 다소 낮다는 점을 고려하면 상대적으로 중증도가 낮은 환자들이 등록됨으로써 치료 성공 비율이 좀 더 높게 나왔을 가능성이 있다.

2) 국내 전국병원감염감시체계(KONIS) 산하 9 개 병원의 침습적 황색포도알균 폐렴 환자 160 명의 임상 결과 자료에서 30 일 사망률이 39%로 나타났는데 이들 중 MRSA 는 약 68%만을 차지하였고 지역사회획득감염 또한 약 21%를 차지하고 있어 역시 사망률이 다소 낮게 나왔을 가능성이 있다. 이러한 요인이 사망률 감소에 기여한 정도를 최소 10% 정도로 가정한다면, 국내 원내 MRSA 감염증에서는 약 50% 정도의 평균 사망률을 예상할 수 있다.

3) 실제 연구진행 기관인 분당서울대학교병원 내과계 중환자실에서 최근 1 년 동안 호흡기 검체에서 MRSA 배양 양성이 확인된 폐렴 환자 36 명 중에서 임상적으로 호전된 환자의 비율은 약 56%로, 1)에서 살펴본 가장 최근의 대규모 무작위 임상시험연구에서 보여준 성적에 비해 다소 높게 나타났다. 그러나, 그 외 배양이 확인되지 않은 폐렴 환자들에서는 사망률이 더 높아 이 성적은 현재의 치료 방법에서 기대할 수 있는 가장 최상의 임상적 치료 성공 비율로 판단하여야 할 것이다.

4) 이상의 세 가지 자료를 토대로 하였을 때, 현재 연구진행 병원 중환자실에서 MRSA 폐렴의 치료반응률(p_0)는 다소 보수적으로

약 45%(0.45) 정도로 잡는 것에는 무리가 없을 것으로 판단되고 새로운 치료 방법인 에어로졸 반코마이신을 추가하였을 때 기대할 수 있는 치료반응률(p)를 60%(0.60)로 기대하였을 때 다음과 같이 목표 피험자 수를 산출할 수 있다.(28)

표 3. 연구 디자인에 따라 산출된 유효 피험자 수

Optimal Two Stage Design	Optimal Design	MinMax Design
First Stage Sample Size (n_1)	26	42
Upper Limit For 1 st Stage Rejection of Drug (r_1)	12	19
Maximum Sample Size (n)	77	70
Upper Limit for 2 nd Stage Rejection of Drug (r)	41	38
Expected Sample Size if Response Probability = p_0	45.09	53.88
Probability of Early Termination at p_0	0.63	0.58

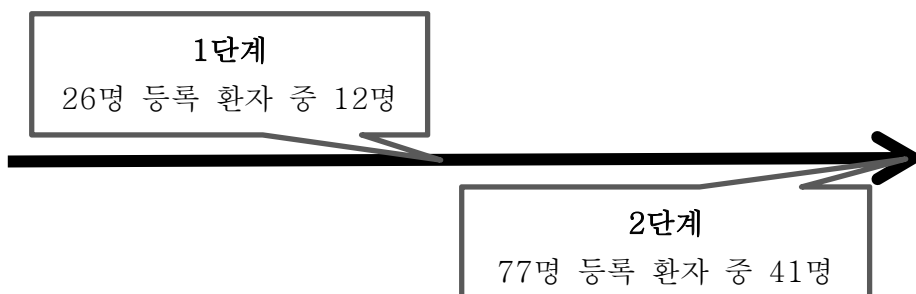
*Reference website: <http://linus.nci.nih.gov/brb/samplesize/otsd.html>

여기서(표 3) r_1 은 1 단계까지 환자를 등록하였을 때(n_1) 이후 연구를 계속 진행할 수 있는(즉, 귀무 가설을 기각할 수 있는) 최소한의 치료 성공 환자 수를 뜻하며, 마찬가지로 n 은 2 단계까지 진행했을 경우 전체 목표 피험자 수, r 은 이 때 귀무 가설 기각을 위해 필요한 최소한의 치료 성공 환자의 수를 의미한다. MinMax

Design 을 선택하면 전체 피험자 수는 좀 더 줄어들지만 1 단계까지 진행해야 하는 환자의 숫자가 Optimum Design 보다는 많으므로 연구의 진행여부를 조기에 판단하기가 어려워질 수 있다. 따라서 전체 피험자 수가 다소 많더라도($77 > 70$) Optimum Design 을 선택하면 최소 26 명의 환자를 등록하였을 때 치료 반응을 보인 환자가 12 명 이상만 된다면 2 단계 연구로 진행할 수 있으므로 실제적으로 연구를 진행하는데 있어 연구의 실현 가능성 및 환자에 대한 안전성 측면에서 더 적합할 것으로 판단된다.

연구가 시작되면 중환자실 전담 의사에 의해 전체 중환자실 환자들의 임상 경과를 매일 모니터링 하게 되므로 일단 등록이 된다면 추적 손실은 거의 없을 것으로 예상되지만, 이후 치료 반응을 추적하는 과정에서 중환자실 환자들의 특성 상 예기치 못한 전원 환자가 발생할 가능성이 있다. 10 명 중 1 명 정도가 이러한 비율에 해당될 것으로 예상되므로 보정 지수는 $1/(1-0.1)=1.111$ 로 잡았을 때, 최종적으로 77 명에 1.11 을 곱하여 이 연구를 위해 필요한 총 환자수는 86 명으로 산출할 수 있었다.

그림 9. 연구 진행 단계



3. 연구용 약물 및 장비

현재 이미 시판되어 오래 전부터 널리 사용 중인 정주 반코마이신 제제(Vancomycin HCl, 반코마이신염산염, 500mg/vial, CJ 제일제당)를 검토한 결과 부용제가 포함되어 있지 않아 약제 그대로 흡입 용법 적용이 가능한 것으로 확인되었고 연구를 위해 식품의약품안전처 허가를 취득하였다(식품의약품안전처 접수번호: 20130115480, 승인서 번호: 제12522호, 승인일: 2013년 8월 12일). 기존 정주 반코마이신 제제의 약제 허가사항을 준수하여 희석은 500mg 제형을 주사용수 10mL에 용해하여 이 중 5mL (250mg)를 취해서 1회 투여 용량으로 정하였고 희석한 용액은 24시간 이내 소진하였다. 연구를 위해 별도의 진동그물막 방식의 분무 장비(Aeroneb® Pro, Aerogen Inc., Ireland)를 마련하였고 다음과 같은 프로토콜에 따라 기계 환기 회로의 Y 연결관 중 흡입 회로의 근위부 쪽에 연결하여 에어로졸 반코마이신을 투여하였다(표 4, 그림 10)(9).

표 4. 에어로졸 반코마이신의 투여 방법

Drug	Vancomycin HCl 500 mg mixed with isotonic saline 10mL
Nebulizing device	Vibrating mesh plate

Frequency	250 mg/5 mL nebulizing for 30 minutes every 12 hours
Duration	5 days
Premedication	Salbutamol 2.5 mg inhalation for 15 minutes
Mechanical ventilator setting ¹	<p>Constant inspiratory flow</p> <p>Tidal volume 6~8 mL/kg (predicted body weight)</p> <p>I:E ratio 1:1.5~1:2.5</p> <p>Plateau pressure < 30 cmH₂O</p> <p>Remove any humidification system and optimize alveolar recruitment</p> <p>Proper sedation</p>

¹Humidifying decreases the amount of drug delivered to the patient secondary to water in the air causing the droplets to clump together and more readily attach to the wall of the tubing.

그림 10. 인공 호흡기 회로와 분무기가 연결된 실제 모습



4. 연구용 약물의 투여 기간

연구 약은 최소 5일, 10회 이상 투여하였다. 일부 Cystic fibrosis 환자들에게 시행된 사례에서는 에어로졸 항생제를 1개월 이상 최장 6개월동안 부작용 없이 시행한 사례들도 보고되어 있긴 하나, 최소한 약물의 조직 내 적정 분포가 도달하려면 최소한 3일 이상의 투여 기간이 필요할 것으로 판단하였고 예기치 못한 부작용의 발생 가능성을 고려하여 5일까지 적용하되, 필요시 균 음전 여부에 따라 최장 7일까지 사용하는 것으로 제한하였다. 상태가 호전되어 정해진 투여 기간 전에 기계환기에서 이탈하여 기관 내 삽관 튜브를 성공적으로 발관을 하게 되면 그 시점에서 연구는 종료되며 그때까지의 결과는 그대로 활용하였다.

5. 에어로졸 반코마이신의 기도 내 약물동태학 평가

투여 시작 후 항정 상태에 도달한 것으로 생각되는 3~5일 사이에 기관지내시경 추적 시행이 가능했던 대상자의 경우에, 가능한 한 하 기도에서 에어로졸 반코마이신의 기도 내 농도를 측정하였다. 가능한 한 단순 기관지세척액이 아닌, 기관지폐포세척술(생리식염수 100cc를 subsegmental branch 이하에서 wedging을 하여 시행) 통해 얻은 샘플에서 반코마이신 농도를 측정하였으나 환자의 상태가 허락하지 않는 경우는 기도 내 흡인 검체를 이용하는 것도

허용하였다. 측정하는 시점은 흡입 투여 시작 직전, 투여 후 1~2시간, 4~5시간, 11~12시간 사이에 실제로 농도 측정을 위한 검사 시행이 가능하였고 채취된 검사에서 적절한 약물 농도가 측정 가능한 경우에만 결과를 활용하였다. 실제 농도 측정은 일반적인 혈액 검체와 동일하게 진단검사의학과에 의뢰하여 시행을 요청하여 결과를 받았고, 이와 별개로 반코마이신 정주 투여에 따르는 혈액 약물 농도 측정 및 치료적 약물 모니터링은 연구와 상관없이 기존의 임상 진료 지침에 따라 시행하였다. 약물 농도의 측정과 관련하여 문헌에 따라서는 high-pressure liquid chromatography (HPLC) 법을 적용하여 혈장 검체와 호흡기계 검체를 비교한 연구도 알려져 있으나(29) 실제로 이 연구만을 위해 세팅이 가능한 여건은 아니었고, 연구기관 내에서 사용 중인 진단검사의학과 장비가 그 외 다른 여러가지 측정법 중 가장 정확하다고 알려져 있는 fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 법을 사용하고 있어(30) 이를 그대로 이용하였다. 호흡기계 검체 획득 후 별도의 처리는 하지 않았고 최대한 신속히 정규 검체 접수 시간 내에 접수되도록 하였다.

6. 임상 관찰 항목

에어로졸 반코마이신 시행 전후로 1) 환자의 활력징후 및 산소포화도, 2) 기계환기 모니터링 변수들 (일회 호흡량, 고평부압력 혹은 최대흡입압력, 3) 의사표현이 가능한 경우 증상의 변화, 4) 투여 전 후 호흡기도 내 흡인 분비물 색깔, 용량 등의

성상 변화 등을 관찰하였다.

일반적인 임상 검사는 모든 등록 환자들이 중환자실 재원 환자들이었으므로 기존의 알려진 진료 지침에 따라 얻어진 결과만 이용해도 충분하였으므로 연구를 위해 별도의 추가적인 임상검사들은 진행하지 않았다.

미생물학적 반응 평가는 연구용 약물 투여 전 환자 진단을 위해 시행된 기관지내시경을 통해 얻어진 기관지폐포세척 검사를 기준으로 가능한 한 하기도 검체에서 얻어진 결과를 기본값으로 하였고, 최종 미생물학적 반응 평가는 연구용 약물 투여가 끝난 이후 임상의의 판단에 따라 추적 기관지내시경 시행을 한 환자들의 경우 같은 방법으로 기관지폐포세척 검사를 추시하였고, 그렇지 못했던 환자의 경우는 기도흡인검체의 정성배양검사 결과를 활용하였다. 또한, Cytospin 검사가 시행된 경우에도 그 결과를 활용하였다.

7. 순응도 평가

이 연구는 대부분의 환자들이 중환자실에서 기계 환기 중인 상태에서 시행이 되므로 일단 연구 참여에 동의를 하고 나서부터 특별한 부작용만 발생하지 않는 한 순응도 문제에 있어 문제가 될 경우는 없을 것으로 예상하였다.

8. 주요 결과 변수

이 연구의 주요 일차 결과 변수는 에어로졸 반코마이신 투여 및 정주 반코마이신을 포함한 전체 항생제 투약이 끝난 시점(the end day of follow-up, EFU)에서 임상적 치료 및 개선을 보인 환자의 치료반응률로 정의하였다. 임상적 치료 및 개선, 혹은 실패 및 판단 불가의 기준은 다음과 같고, 같은 평가를 에어로졸 반코마이신 투여 후 3일째(D3) 및 마지막 에어로졸 반코마이신 투여 직후(the end day of treatment, EOT)에도 시행하였다.

- 1) 임상적 치료: 폐렴 진단 당시와 비교했을 때 임상적인 증상 및 징후가 해결되었고 흉부X선에서 호전 혹은 더 진행하지 않은 소견과 함께 더 이상 항생제가 필요하지 않은 상태
- 2) 임상적 호전: 임상호흡기감염점수(Clinical Pulmonary Infection Score, 표 5) 중 2가지 이상의 변수들의 호전(31)
- 3) 치료 실패: 증상 및 징후의 악화 혹은 호전 없음 및 폐렴으로 진단되었던 흉부X선의 악화 혹은 새로운 폐실질의 병변 혹은 폐외 합병증이 발생. (단, MRSA에 의한 실패나 혹은 악화가 아닌 경우는 제외)
- 4) 판단 불가: 위의 3가지 경우에 해당하지 않는 경우

이상의 일차 결과 변수 판단에 있어 해석의 객관성을 최대한 확보하기 위해 일차 결과 변수에 대한 평가는 연구 주도자 외 추가적으로 호흡기내과 전문의 1인 및 감염내과 전문의 1인 양쪽의 판단 또한 일치하는 경우에 한 해서만 치료 및 호전으로

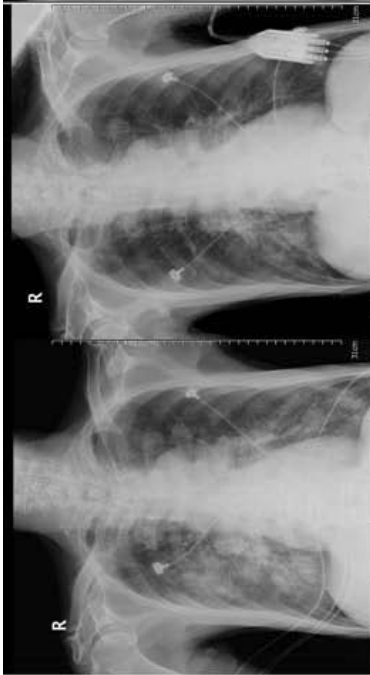



판정하였다. 이를 위해 연구 주도자는 등록된 환자의 모든 임상 정보 및 임상 호흡기 감염 점수의 값을 정리한 자료를 실제 환자의 전자의무기록에 접근이 가능한 2명의 독립된 의사에게 각각 제공하였고 위의 기준에 따른 판정을 의뢰하였으며 이를 위해 실제로 제공된 사례 판정 결과 양식은 그림 11과 같았다.

표 5. 임상 호흡기 감염 점수(Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)

Parameter	Point
Temperature (°C)	
≥36.5 and ≤38.4	0
≥38.5 and ≤38.9	1
≥39 or ≤36	2
Blood leukocytes (mm ³)	
≥4,000 and ≤11,000	0
<4,000 or >11,000	1
+ band forms ≥50%	add 1
Tracheal secretions	
Absence of tracheal secretions	0
Presence of non-purulent tracheal secretions	1
Presence of purulent tracheal secretions	2
Oxygenation: PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	
>240 or ARDS	0
≤240 and no ARDS	2
Pulmonary radiography	
No infiltrate	0
Diffuse (or patchy) infiltrate	1
Localized infiltrate	2
Progression of pulmonary infiltrate	
No radiographic progression	0
Radiographic progression (after CHF and ARDS excluded)	2
Culture of tracheal aspirate	
Pathogenic bacteria ^c cultured in rare or light quantity or no growth	0
Pathogenic bacteria cultured in moderate or heavy quantity	1
Same pathogenic bacteria seen on Gram stain	add 1

그림 11. 판정을 위해 정리된 자료 결과 사례 (A, 성공; B, 실패)

A. 성공

IV vancos start																
	CPI/S	Total	D1	D3	EOT	EFU										
	BT	8	5	4												
	WBC	2	0	0												
	Sec	0	0	0												
	Oxy	2	2	2												
	CXR	0	0	0												
	MO	2	2	2												
	O2	2	1	0												
	FI02															
	pO2	0.3	0.3	0.4												
	P/F	87.9	94.8	106												
		293	316	265												

B. 실패

IV vanco start	CPIs	Total	D1	D3	EOT	EFU
	BT	2	10	8	9	
	WBC	2	2	2	2	
	Sec	2	2	0	0	
	Oxy	0	2	2	1	
	CXR	2	0	0	2	
	MO	2	2	2	2	
	O2					
	FI02	0.35				
	pO2	85.7		0.3	0.4	
	P/F	245		88.9	91.5	
				296	229	

그 외 이차 결과 변수로, 1) 미생물학적 반응 호전, 2) 중환자실 및 원내 사망률, 3) 인공호흡기 이탈이 가능했던 경우 이탈까지 걸린 시기 등을 추가적으로 평가하였다. 미생물학적 호전은 일차결과변수 평가와 같은 날 시행된 호흡기계 검체에 대해 아래와 같은 기준으로 구분하여 평가하였다. 아울러 호흡기 검체에서 동시에 시행한 cytospin 검체가 있을 경우, 백혈구 숫자 혹은 비율의 감소 정도 및 정량배양검사 숫자의 감소 정도에 걸린 기간 등을 함께 평가하였다.

- 1) microbiologic eradication (documented/presumed)
- 2) microbiologic persistence (documented/presumed)
- 3) indeterminate
- 4) colonization or relapse
- 5) superinfection

9. 안전성 평가

이 연구에서는 에어로졸 반코마이신의 전신적 부작용은 거의 없을 것으로 기대하고 있으나, 이미 기존에 잘 알려진 다음의 정주 반코마이신의 부작용은 마찬가지로 같이 모니터링 하였다(저혈압 >10%, 국소 정맥염 1~10%, “Red man” 증후군, 전신 증상 및 호산구증가를 동반한 약 발진 <1%, 그 외 약 열, 피부염,

호중구감소증 및 혈중 blood urea nitrogen(BUN)/creatinine 상승 등). 이 중 BUN/creatinine을 제외하고는 신체검진 등을 통해 확인이 가능하였고 신 기능 이상은 혈액검사로 확인하였다.

에어로졸이라는 투여 방법 자체에 따른 안정성 평가의 고려사항은 기관지경련과 저산소증 발생이 있다.

1) 기관지경련: 발생하는 경우 투여 중인 에어로졸 반코마이신을 즉시 중단하고 즉각적인 활력징후 및 신체검진 수행 후 필요에 따라 및 정주 전신 스테로이드, 항히스타민제를 투여하고, 혈압저하 등의 불안정한 활력징후 소견을 보일 경우 경피적 에피네프린 주사를 시행하도록 하였다. 참고로 현재까지 반코마이신의 에어로졸 투여와 관련하여 이러한 심각한 부작용의 보고 사례는 알려진 바가 없었다.

2) 저산소증: 기계환기 중에 산소 포화도 모니터에서 산소 포화도가 88% 미만인 경우로 정의하였다. 중환자실에서 연속적 활력징후 및 산소포화도를 감시하고 있는 상태이므로 순간적이라도 떨어진 경우는 직접 연구자 의사가 침상 옆에서 검진을 하였다. 이 경우 투여 중인 에어로졸 반코마이신 중단 여부는 환자의 임상적 상태에 따라 연구자가 직접 확인하여 결정하도록 하였다. 다른 활력징후가 정상이고 기관지경련이 배제되었다면 기계 환기의 산소 분압을 올려서 투여를 유지할 수 있게 하였다.

1), 2)를 제외한 예기치 못한 Suspected Unexpected Serious

Adverse Drug Reaction(SUSAR)가 발생하면 규정에 따라 절차대로 진행하였고 반코마이신 내성 균주의 출현 여부는 에어로졸 반코마이신 투여가 끝난 직후, 정주 반코마이신을 포함한 전체 항생제 투약이 끝난 이후 병원에서 퇴원할 시점까지 임상적 판단에 따라 배양된 균 배양 결과를 추적 관찰하였다. 임상적 판단과 무관한 적극적 감시체계까지는 임상 현장에서도 시행하고 있지 않아 적용할 수 없었다.

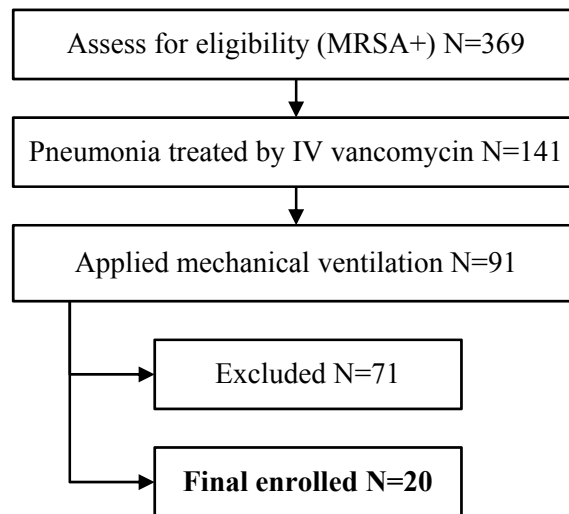
모든 연구 대상자는 약물 농도 확인을 위한 채혈 검사 시 불필요한 고통을 가하지 않기 위해 동맥혈 라인을 통해 혈액 검사를 시행하였다. 활력징후가 불안정한 중환자들의 혈압 감시를 위해 현재 동맥혈 혈압 감시는 감염 문제가 발생하지 않는 한 중환자실 입실 초기에 거의 대부분의 환자가 시행하고 있기 때문에 연구를 위해 특별히 새로이 필요하지 않은 동맥 내 카테터 삽입은 시행하지 않았다.

III. 결 과

1. 등록 결과

2014 년 1 월부터 2017 년 12 월까지 다음과 같이 환자가 등록되었다(그림 12). 단, 책임 연구자가 부재 중이었던 2015 년 8 월부터 2016 년 7 월까지 1 년 동안은 실제로 환자 등록이 이루어지지 않았다.

그림 12. 연구대상자의 등록 흐름도



MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; IV, intravenous

2. 등록된 대상자들의 기본 특성

나이의 중앙값은 75세, 남자가 65%로 더 많았다. 전체 20명 중

중증 지역사회획득폐렴으로 중환자실에 입실, MRSA가 확인된 환자가 2명 있었고, 나머지 원내 폐렴의 세부 구별은 기존에 알려진 2005년 미국흉부학회 및 감염학회 공동 임상진료지침의 정의에 따라 판정하였다. MRSA 균혈증이 동반된 경우가 20%, 다른 그람 음성균주가 같이 확인된 경우가 65%에서 있었다. 70%의 환자에서 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척술이 시행되었고 에어로졸 반코마이신이 투여가 되는 첫 날 평균 CPIS 점수는 7.8로 비교적 높았다. 중증도 점수인 Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation (APACHE) II는 평균 21.8점, 장기부전지표인 평균 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수는 7.0점이었고 전체적으로 항생제를 투여한 기간은 평균 15.5일이었다(표 6).

표 6. 등록된 대상자들의 기본 특성

Variables (n=20)	Values
Median age, years (range)	75 (47–87)
Sex, male	13 (65)
Co-morbidities	
Hypertension	9 (45)
Diabetes Mellitus	6 (30)
Dyslipidemia	2 (10)
Central nerve system diseases	10 (50)

Dementia	2 (10)
Parkinson's diseases	3 (15)
Stroke or hemorrhage	5 (25)
Ischemic heart diseases	4 (20)
History of malignancy, not active	7 (35)
History of orthopedic surgery	4 (20)
Pneumonia type	
CAP	2 (10)
HCAP	3 (15)
HAP	11 (55)
VAP	4 (20)
Combined MRSA bacteremia	4 (20)
Combined respiratory infection due to gram negative bacteria	13 (65)
Bronchoalveolar lavage	14 (70)
APACHE II	21.8 \pm 7.0
SOFA	7.0 \pm 3.6
CPIS, Day 1	7.8 \pm 1.2
Total course of systemic vancomycin, days	15.5 \pm 6.2
Extracorporeal membrane oxygenation	3 (15)
Renal replacement therapy	7 (35)
Tracheostomy	17 (85)

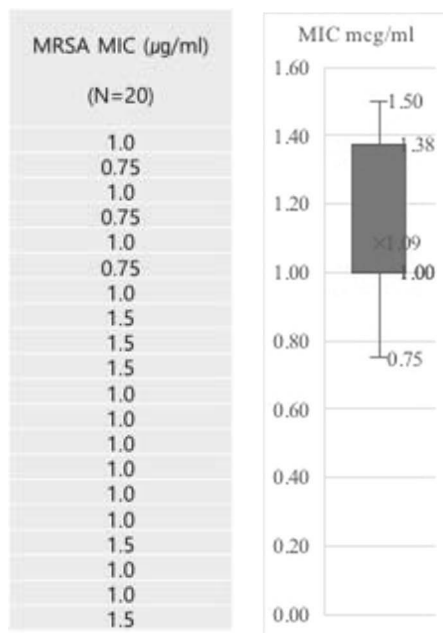
All data were presented as n (%) or mean \pm standard deviation (SD).

CAP, community acquired pneumonia; HCAP, healthcare related acquired pneumonia; HAP, hospital acquired pneumonia; VAP, ventilator associated pneumonia; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; SOFA, sequential organ failure assessment; CPIS, clinical pulmonary infection score

3. MRSA 균주의 반코마이신에 대한 MIC 결과

등록된 20명에서 모두 배양된 균주에 대해 MIC가 시행되었고 그 결과 분포는 다음과 같았다(그림 13). MIC는 연속변수로 간주할 수 없어서 중앙값과 interquartile range를 보여주는 상자-수염 도표로 나타내었고, 실제 MIC의 중앙값은 1.0 mcg/ml이었다.

그림 13. 반코마이신에 대한 MRSA MIC 분포



MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

X means the value of average, 1.1; The true line in the box means the value of median; lower margin at the box means 25% lower quartile, upper margin 75% upper quartile; There is overlapped lines at 1.0 with median and 25% lower quartile value.

4. 일차 결과 분석

등록된 20명 중 치료 종료 시점에서 판정하였을 때 임상적 치료는 5명, 호전은 8명으로 총 13명, 65%의 치료 성공률을 보여주었다(표 7, 그림 14). CPIS 점수는 치료 시작과 치료 3일째 사이에서 통계적으로 유의한 감소 소견을 보여서(7.8 vs. 6.0, $P < 0.05$, 그림 15) 이는 초기 에어로졸 투여가 임상적 호전에 보다 효과적일 수 있음을 시사하는 결과로 해석할 수 있다. 미생물학적 반응에서도 호전된 환자들의 비율은 치료 후 3일째부터 꾸준히 유지되었고, 일부 박멸과 지속 검출 사이를 오가는 환자는 있었으나 재발하거나 중복 감염이 생기는 경우는 확인할 수 없었고, 요양병원으로 전원을 가면서 추적관찰이 될 수 없어서 최종 평가를 내리지 못한 경우가 한 명 있었다. 특히 CPIS 점수 매김에 있어 미생물 박멸이 중요한 호전 기준이 될 수 있기 때문에 이것이 전체 CPIS 감소에 주된 영향을 주었을 것으로 판단된다.

표 7. 등록 환자 군에서 임상적 반응 평가, 미생물학적 반응 평가 및 치료 성적(일차 결과)

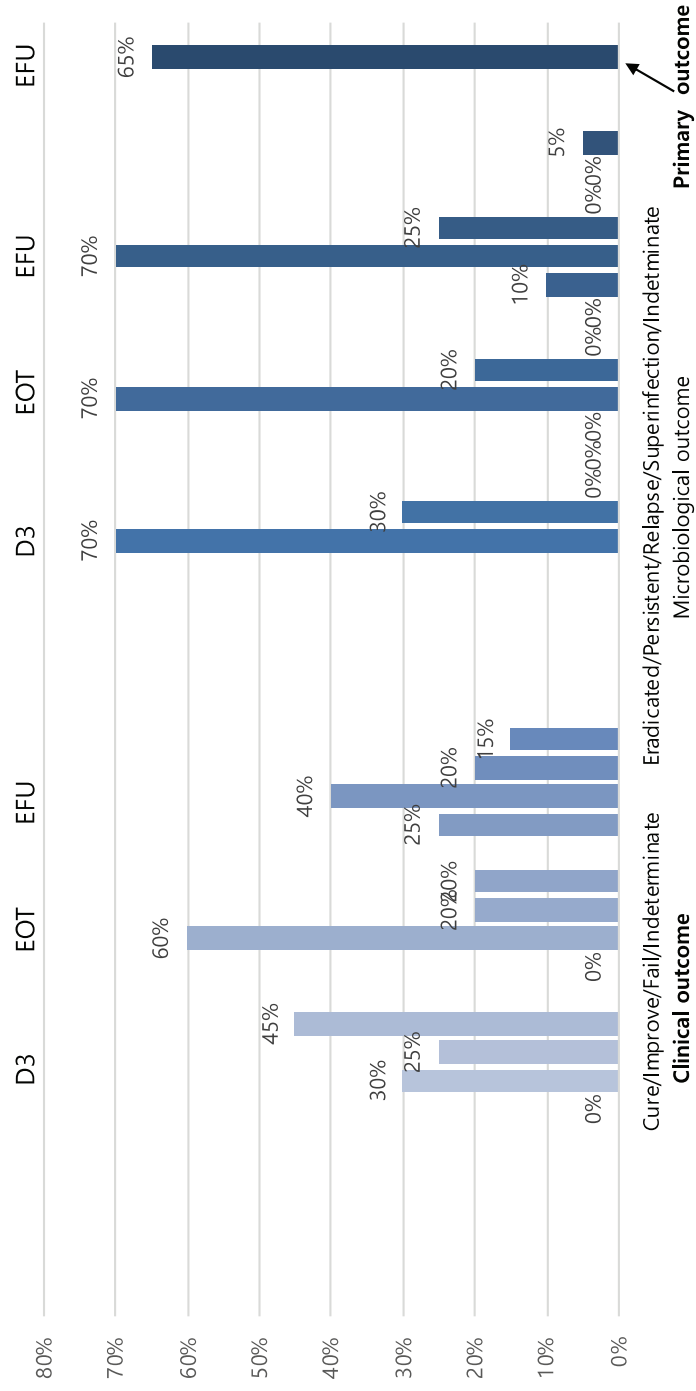
Primary outcomes (n=20)	Day 3	EOT	EFU
Clinical response			
Cure	0 (0)	0 (0)	5 (25)
Improvement	6 (30)	12 (60)	8 (40)
Failure	5 (25)	4 (20)	4 (20)
Indeterminate	9 (45)	4 (20)	3 (15)
Microbiological response			
Eradicated	14 (70)	14 (70)	14 (70)
Persistent	6 (30)	4 (20)	5 (25)
Relapse	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Superinfection	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Indeterminate	0 (0)	2 (10)	1 (5)
Success of treatment ¹			13 (65)

All data were presented as n (%) or mean \pm SD.

EOT, the end day of treatment; EFU, the end day of follow-up

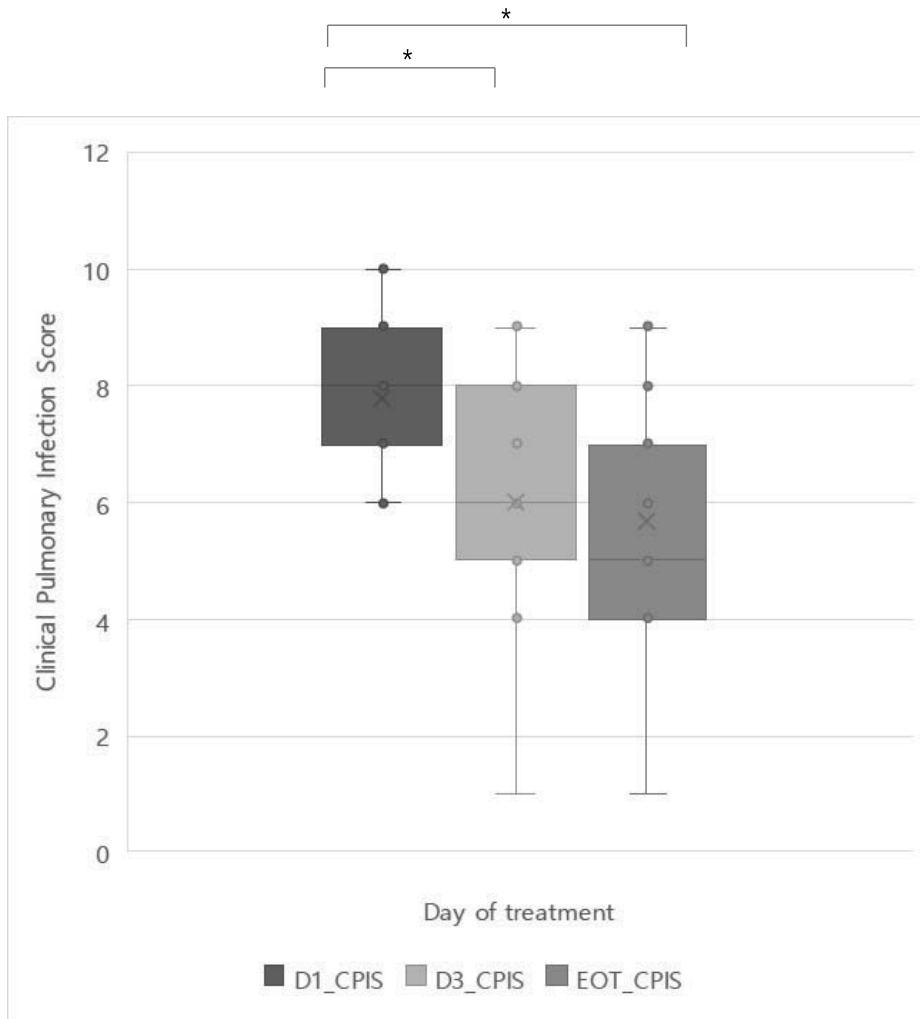
¹Sum of cure and improvement in clinical response.

그림 14. 등록 환자 군에서 임상적 반응 평가, 미생물학적 반응 평가 및 치료 성적 (일차 결과)



D3, Day 3; EOT, the end day of treatment; EFU, the end day of follow-up.

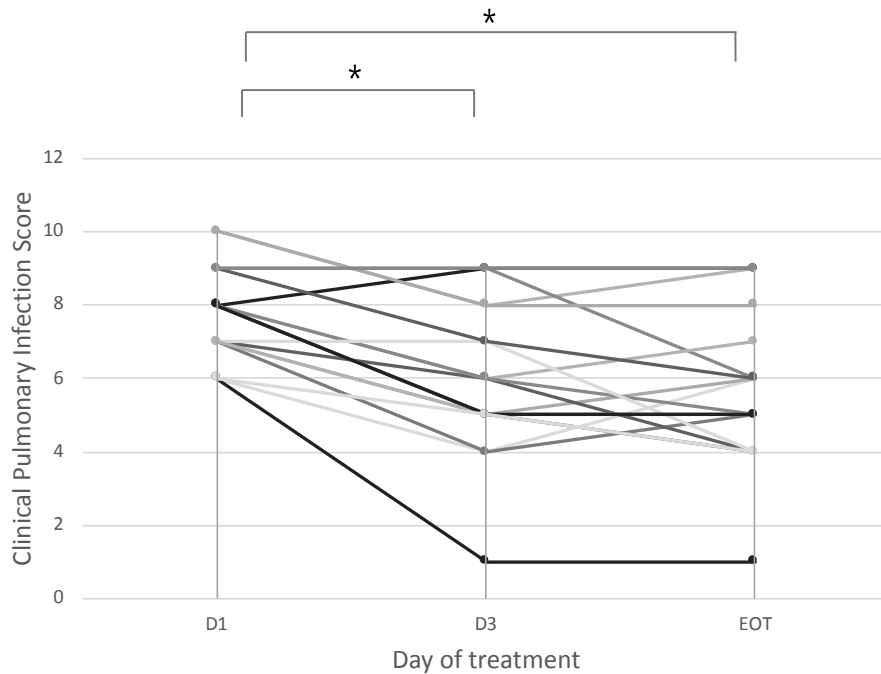
그림 15. 에어로졸 치료 경과에 따른 전체 CPIS 점수 변화 (A)



CPIS, Clinical Pulmonary Infection Score; D1, Day 1; D3, Day 3; EOT, the end day of treatment.

x: 각각의 평균값(표준편차) 위치, D1 7.8(1.2), D3 6.0(2.1), EOT 5.7(2.1); The true line in the box means the value of median; lower margin at the box means 25% lower quartile, upper margin 75% upper quartile; * $P < 0.05$

그림 15. 에어로졸 치료 경과에 따른 환자 별 CPIS 점수의 변화
(B)



CPIS, Clinical Pulmonary Infection Score; D1, Day 1; D3, Day 3; EOT, the end day of treatment.

* $P < 0.05$

4. 이차 결과 분석

치료 성공으로 분류되지 못했던 7명 (35%)의 환자들은 모두 병원 내에서 생존 퇴원하지 못했다. 그 중 1명이 폐렴 치료 후 중환자실에서 생존 퇴실 이후 일반 병실에서 경과 관찰을 하였으나 비교적 고령인 환자로 가족들이 중환자실 퇴실 이후 추가적인 치료없이 연명 의료만 유지하다가 사망하였는데 폐렴의 악화가 그 원인인지는 검사의 제한으로 명확히 판정할 수 없었다. 생존했던

환자 중에서 인공 호흡기 이탈까지는 평균적으로 30.6일이 걸렸고 28일째 분석했던 인공 호흡기 이탈 날수는 11명에서 평균 11일이었다. 아울러 2명의 환자에서 상태가 호전되어 에어로졸 투여 이후 5일이 지나지 않은 시점에서 정상적으로 발관을 시행한 건이 2명 있었고 두 경우 모두 4일간은 에어로졸 반코마이신을 투여받았기에 분석에 모두 포함시켰다. 또한 Cytospin 결과는 실제로 적절한 결과 해석이 되지 않은 경우가 더 많아서 분석 대상에서 제외하였다(표 8).

표 8. 사망률 및 기계 환기 이탈 일수

Secondary outcomes [1] (n=20)	Values
Mortality	
In-ICU	6 (30)
In-hospital	7 (35)
28-day	5 (25)
90-day	7 (35)
Ventilator-free days on 28-day (n=11)	11.0 ± 10.1
Early extubation before EOT	2 (10)

All data were presented as n (%) or mean ± SD.

ICU, intensive care unit; EOT, the end day of treatment.

이 연구는 계획 단계에서부터 단일 군 환자 등록으로

진행되었으나 몇 가지 이유로 조기 중단되었다. 조기 중단에 대해서는 고찰에서 별도로 논의하고자 한다. 이에 중단 시점까지 등록된 환자 군과 기계 환기 중인 MRSA 폐렴으로는 선별되었으나 제외 기준에 해당되어 탈락된 환자 군 사이의 주요 결과를 추가적으로 비교해 보았다(표 9). 우선 선별되었으나 탈락된 71명의 환자 중에서 실제로 정주 반코마이신 투여를 받은 환자는 51명이었다. 나이와 성별에서는 양 군 간에 통계적인 차이는 없었고 기본적으로 제외 기준 때문에 보다 중증인 환자들이 탈락된 환자 군에 포함되어 있었으므로 중환자실 입실 중증도 지표인 APACHE II 점수가 탈락된 환자 군에서 평균 29.6점으로 등록된 환자 군 21.8점 보다 통계적으로 유의하게 높았다. 표 9은 이러한 차이를 그대로 둔 상태에서 일차 결과 및 이차 결과 중 반코마이신 정주 기간 및 사망률을 비교한 결과로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 등록된 환자 군에 비해 탈락된 환자 군에서 치료 성적이 낮게 나타났다. (65% vs. 51%, $P = 0.212$) 탈락된 환자 군에서는 치료 성공 중에서도 ‘치료’보다는 ‘호전’의 비율이 상대적으로 높았고 미생물학적 박멸에서도 낮은 비율을 보여 주었다. 그 외 이차 결과에서도 양 군 사이 통계적 유의성은 없었으나 탈락된 환자 군에서 다소 높은 사망률을 보였고, 정주 반코마이신 투여 기간에 있어서는 등록된 군에서 다소 길었다.

표 9. 등록된 환자 군과 탈락된 환자 군 사이의 주요 결과 비교

Outcomes (n=71)	Enrolled (n=20)	Excluded (n=51)	<i>P</i>
Age, median (range)	75 (47–87)	74 (37–91)	0.560
Sex, male	13 (65.0)	41 (80.4)	0.145
APACHE II	21.8 ± 7.0	29.6 ± 9.3	0.001
Cause of excluded			
COAD		12 (23.5)	
Pleural disease		4 (7.8)	
Active cancer		5 (9.8)	
ARDS		4 (7.8)	
Severe CHF		4 (7.8)	
Others ¹		22 (43.2)	
Clinical response			
Cure	5 (25)	3 (5.9)	0.212
Improvement	8 (40)	23 (45.1)	
Failure	4 (20)	21 (41.2)	
Indeterminate	3 (15)	4 (7.8)	
Microbiological response			
Eradicated	14 (70)	29 (56.9)	
Persistent	5 (5)	18 (35.3)	

Relapse	0 (0)	1 (1.9)	0.731
Superinfection	0 (0)	0 (0)	
Indeterminate	1 (10)	3 (5.9)	
Success of treatment	13 (65)	26 (51)	0.212
Duration of IV vancomycin	15.5 ± 6.2	12.6 ± 5.9	0.077
Mortality			
In-ICU	6 (30)	23 (45.1)	0.186
In-hospital	7 (35)	26 (51)	0.171

All data were presented as n (%) or mean ± SD.

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; COAD, chronic obstructive airway disease; ARDS, acute respiratory distress syndrome; CHF, congestive heart failure; IV, intravenous; ICU, intensive care unit.

¹Indicated, but no informed consent 19, other non-bacterial pneumonia combined 2, unknown 1.

또한 치료 성공에 대한 판단에 있어 중환자실 재원 환자 임을 감안했을 때 직접적으로 MRSA 폐렴의 치료와는 관련이 없었으나 임상적 치료 혹은 호전에 영향을 줄 수 있는 여러 다른 변수들을 등록된 환자 군 중 치료 성공 13명과 그렇지 못했던 7명으로 나누어서 추가적으로 비교를 해 보았다(표 10). 기본적으로 양 군에서 나이, 성별, APACHE II 점수는 차이가 없었고, 정주 스테로이드를 사용한 경우는 각각 4명과 3명이 있었다. 치료 성공 군 중 2명이 에어로졸 반코마이신 투여 전 스테로이드를 사용

했었고 투여 이후에는 환자 1인당 투여 량이 치료 실패 군에서 좀 더 높았다. 그 밖에 에어로졸 반코마이신 투여 전 심장기능이나 치료 기간 동안의 체중 변화는 양 군에서 큰 차이는 없었으나 동반된 그람 음성균의 분포 양상 및 그에 대한 추가 항생제 치료는 다소 차이를 보였다. 특히 치료 실패 군에서는 4명의 환자에서 imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (IRAB)가 호흡기계 검체에서 확인되었는데 MRSA 폐렴 치료가 진행되는 과정에서 이후에 추가로 동정이 되면서 실제로 부가적 치료가 병행되었던 경우들이었다. 치료 성공 군에서는 상대적으로 *Pseudomonas*가 4명에서 동정이 되었는데 이 중 1명은 폐렴과 무관한 상처 부위 감염균이었고 마찬가지로 적절한 치료가 함께 병행이 되었다. 또한, 치료 실패 군에서는 성공 군 1명에 비해 4명에서 Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) 양성 그람 음성균이 확인되었고 이 중 1명은 그람 음성균에 의한 패혈증이 발생하여 에어로졸 반코마이신을 끝까지 투여하지 못한 채 사망을 하였다. 계절성 인플루엔자 유행 기간에 입실한 7명이 MRSA 치료 전 혹은 중 인플루엔자 치료를 받았고 치료 성공 군에서 6명으로 더 많았다.

표 10. 등록된 환자 군 중 치료 성공 환자와 그렇지 않은 환자 사이의 차이 비교

Variables	Success	Failure
-----------	---------	---------

(n=20)	(n=13)	(n=7)
Age, median (range)	74 (47–87)	81 (67–86)
Sex, male	8 (61.5)	5 (71.4)
APACHE II	22.0 \pm 7.0	21.4 \pm 7.5
Systemic steroid		
Pre–aerosol vancomycin	2 (15.4)	0 (0)
Amount/patient, mg	862.5	
Duration/patient, days	22	
Post–aerosol vancomycin	4 (30.8)	3 (42.9)
Amount/patient, mg	238.8	462.5
Duration/patient, days	9.3	12.5
After EFU	4 (30.8)	3 (42.9)
Amount/patient, mg	147.4	217.5
Duration/patient, days	13.8	8.5
Total	4 (30.8)	3 (42.9)
Echocardiography (n=18)		
Normal LV function	8 (61.5)	4 (57.1)
Depressed LV function	4 (30.8)	2 (28.6)
EF	45.3 \pm 4.9	37.3 \pm 1.8
Ischemic heart diseases	3 (23.1)	1 (14.3)
Pulmonary hypertension	4 (30.8)	2 (28.6)

RVSP	60.8 ± 14.7	49.0 ± 11.3
Others ¹	1 (7.7)	0 (0)
<hr/>		
Average of body weight, kg		
Day 1	52.1	55.1
Day 3	52.1	54.9
EOT	51.4	53.8
EFU	50.4	55.7
<hr/>		
Treatment of Gram's negative pathogens		
Yes—alleged	7	5
Yes—empirical	3	1
No	3	1
Type of Gram's negative pathogens		
IRAB	0	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	5
ESBL+	1	3
<i>Escherichia coli</i>	1	1
ESBL+	0	1
Others ²	2	0
<hr/>		
Treatment of influenza	6 (46.2)	1 (14.3)
<hr/>		

Treatment of IV vancomycin,

days

Days of prior aerosol	4.8	4.4
Average of total duration	14.8	16.7

All data were presented as n (%) or mean \pm SD.

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; EOT, the end day of treatment; EFU, the end day of follow-up; LV, left ventricle; EF, ejection fraction; RVSP, right ventricular systolic pressure; IRAB, imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; ESBL, Extended spectrum beta-lactamases; IV, intravenous.

¹Aortic stenosis in one case; ²*Stenotrophomonas maltophilia* 1, unknown 1

알려진 반코마이신의 전신 부작용 사례는 관찰되지 않았으나 2명에서 에어로졸 반코마이신을 투여 중인 과정에서 저산소증이 발생하였다. 모든 투여과정에서 중환자전문의인 연구자가 침상 곁을 지키고 있었기 때문에 발생한 저산소증에 대해서는 즉각적인 인공호흡기 세팅 조절 및 산소 분압 조절로 적절한 대처가 가능하였다. 에어로졸 투여 도중 발생한 예기치 못한 사건으로는 1명에서 빠르게 진행되는 패혈성 쇼크로 인한 사망 1례, 기도 유지 문제와 관련한 사건 2례가 있었다. 기도 유지와 관련된 2건 역시 모두 에어로졸 투여 기간 중 발생은 하였지만 실제 에어로졸 투여와는 무관한 기도 이탈 사례였으며 적절한 조치를 통해 환자에게는 전혀 위해가 가해지지 않았고 사망 1례의 경우 또한 최종 사인으로 확인된 다제내성 그람 음성균에 의한 패혈증이 전혀

예상되지 못했던 것이 아니었으나 적절한 대처를 했음에도 불구하고 사망을 피하기 힘든 사례였었다. 내성 균주는 총 3명의 환자에서 확인이 되었는데 이에 대해서는 고찰에서 자세히 다루기로 하겠다(표 11).

표 11. 에어로졸 투여와 관련하여 발생한 모든 부작용 및 내성 균주 출현 여부

Secondary outcomes [2] (n=20)	Values
Adverse events (any causes)	2 (10)
Systemic	0
Localized ¹	2
Unexpected events	3 (15)
Death due to Gram's negative sepsis	1
Mechanical airway obstruction	1
Accidental dislodgement of T-cannula	1
Emergence of vancomycin-resistant microbes	3 (15)
VISA in respiratory specimen after immediate enrollment (before no exposure to aerosolized drug)	1
VRE in urine and stool, incidentally detected	2

All data were presented as n (%) or mean \pm SD.

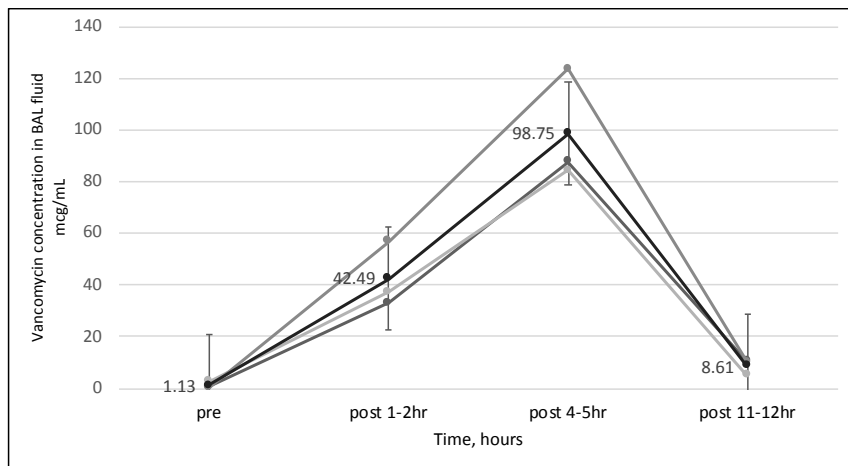
VISA, vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant enterococcus.

¹Desaturation due to asynchrony to ventilator

5. 에어로졸 반코마이신의 약물동태학적 분석

5명의 환자에서 반코마이신 에어로졸 투여에 따른 약물동태학적 분석을 위한 농도 측정용 검체가 얻어졌으나 실제로 3명에서만 결과 분석 및 해석이 가능하였다. 에어로졸 투여를 12시간 간격으로 진행하였을 때 투여 후 4~5시간째 가장 높은 농도를 보여주었고 그 값은 98.75 ± 21.79 mcg/ml, 이후 다음 투여 직전인 11~12시간째 측정을 한 결과 8.61 ± 3.08 mcg/ml 로 측정되었다(그림 16).

그림 16. 에어로졸 반코마이신의 약물동태학



mcg/ml	pre	post 1~2hr	post 4~5hr	post 11~12hr
1	0.57	32.99	87.86	10.61
2	2.59	37.35	84.54	5.06
3	0.24	57.12	123.84	10.16
mean \pm SD	1.13 \pm 1.27	42.49 \pm 12.86	98.75 \pm 21.79	8.61 \pm 3.08

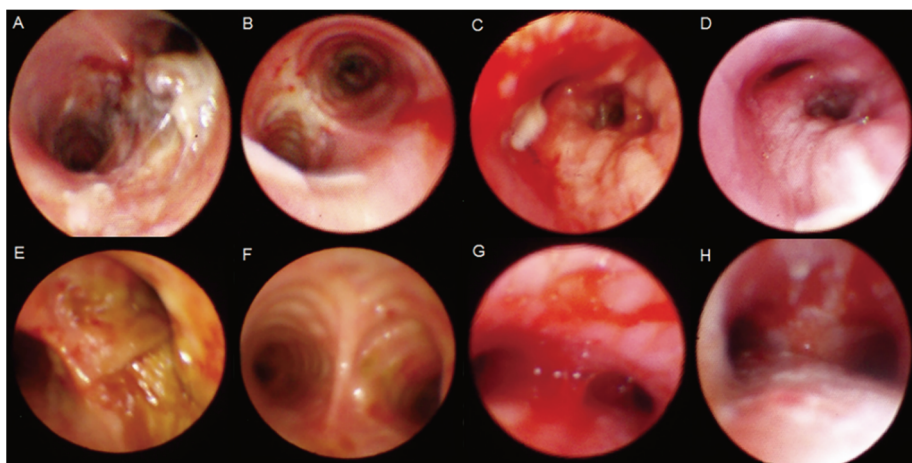
BAL, bronchoalveolar lavage.

*The black true line means the average value of whole data.

6. 중증 VAT 에서 기관지내시경 소견

20명 중 4명에서 기관지내시경 소견에서 중증 VAT를 진단할 수 있었고 에어로졸 반코마이신 치료에 따라 기도 점막의 염증 호전 정도를 확인할 수 있었다(그림 17).

그림 17. 심한 기관지염 소견을 보여주었던 4명의 에어로졸 반코마이신 투여에 따른 기관지내시경적 기도 염증 소견의 변화



A&B, A severe ulcerative lesion with purulent secretion at the carina and the left main bronchus was observed on day 2 of AV treatment. After 6 days, an improved status with remnant ulcerative mucosa was noted; C&D, Improvement of severe mucosal inflammation in the right bronchus

intermedius after 10 days of AV treatment; E&F, Severe inflammatory mucosal change with thick secretion in the right main bronchus was observed 6 days before AV treatment. The affected lesion had resolved on day 9 of AV treatment; G&H, Easy touch bleeding and edematous mucosa at the carina were noted before AV treatment. The affected lesion was partly resolved on day 4 of AV treatment; AV, aerosolized vancomycin.

IV. 고 찰

요약하면, 기계 환기 중인 MRSA 폐렴 환자에서 에어로졸 반코마이신을 병용하였을 때, 에어로졸 반코마이신을 포함한 정주 항생제 치료가 끝난 시점에서 13 명(65%)의 환자에서 치료 성공을 보여주었고 이는 처음 연구 계획 당시 설정한 1 단계 통과 기준을 조기에 만족하였다. 같은 시점에서 평가된 기도 내 MRSA 박멸은 14 명(70%)에서 확인되었고, 중환자실 및 병원 내 사망률은 각각 30%, 35%로 나타났다. 치료가 실패했던 환자들(7 명, 35%)은 모두 병원 내에서 생존하지 못했고 그 중 1 명은 중환자실에서는 폐렴이 호전되어 생존 퇴실하였으나 일반 병실에서 연명의료중단 동의 상태에서 사망하였다. 생존 환자에서 평균 기계 환기 이탈 기간은 11 일이었다. 3 명의 환자에서 얻은 에어로졸 반코마이신 농도는 에어로졸 투여 4~5 시간째 가장 높은 값을 보였고 그 평균 농도 값은 98.75 mcg/ml 였다. 알려진 반코마이신의 전신 부작용은 확인되지 않았으나 2 명의 환자에서 에어로졸 투여 중 기계 환기에 비동기화되면서 일시적으로 산소포화도가 감소되는 소견을 보였고, 이는 기계 환기 설정 재조정 및 산소 분압 증가를 통해 쉽게 해결되었다. 에어로졸 투여와 직접적으로 무관 하였으나 투여 기간 중 발생한 예기치 못했던 부작용으로는 그람 음성균에 의한 패혈증으로 인한 사망 1 건 및 물리적 기도 폐쇄 및 우발적 기관 내 도관 이탈이 각각 1 건씩 있었다. 기도 문제가 발생했던 2 명의

환자는 모두 의료진의 적절한 대처로 특별한 문제없이 원상 회복되었다. 3 명의 환자에서 반코마이신 내성 균주가 최종 추적관찰 때까지 확인되었으며, 이 중 호흡기 검체에서 확인된 1 건은 에어로졸 반코마이신이 투여되기 전 시행된 검체에서 중간 내성 황색포도알균으로 확인되었고, 나머지 2 건에서는 전체 치료 종료 후 소변 및 대변 검체에서 장구균이 확인되었다. 등록된 환자 중 4 명에서는 기관지내시경 소견에서 심한 기계 환기 연관 기관지염이 함께 진단되었고 에어로졸 치료와 함께 기도 염종의 호전 소견을 보여주었다.

전향적 단일 환자군 최적화 2 단계 2 상 연구로 진행된 이 연구에서 사용된 Simon 의 방법은(28), 효과를 기대하는 약의 효능이 아주 높지는 않으나 환자를 모으는데 비교적 시간이 많이 걸리면서 치료 반응을 평가하기 위해 최소한 수주일 정도의 시간이 필요하지만 많은 피험자 수를 모으기가 힘든 임상적 상황에 적용을 할 수 있는 방법으로 알려져 있다. 특히, 가설 검정을 위해 일반적으로 실험 군과 대조 군을 설정하여 양 군을 비교하는 방법이 아닌, 효능을 보고자 하는 약의 대상이 되는 환자 군에 대해 연구 약 투여 등록을 두 단계로 나누어서 1 단계에서 목표 치료 반응률을 달성하지 못했을 경우 2 단계로의 진행을 중단하며, 반대로 달성했을 경우 전체 목표 수까지 환자 등록을 진행하여 최종적으로 정해진 치료 반응률을 달성하게 되면 처음 등록을 위한 환자 수를 결정하기 위해 사전에 설정한 통계적 유의성을 확보하게

되는 연구 방법이다. 이 연구에서는 2017 년 12 월 31 일까지 등록된 20 명의 환자 중에서 13 명이 치료 성공을 보여주었고, 이는 1 단계에서 등록하고자 했던 목표 숫자인 26 명까지 추가로 등록될 6 명이 모두 치료 성공을 보여주지 못하더라도 2 단계로 들어갈 수 있는 통계적 유의성은 확보가 된 상황으로 판단할 수 있었다. 하지만, 다음의 몇 가지 이유 때문에 이 연구는 계획 변경을 위해 조기에 종료하게 되었다.

우선, 약 3 년 동안의 등록 기간 중 총 91 명의 선별된 대상자 중에서 71 명이 제외 기준에 포함되어 연구에 등록되지 못했다. 이는 폐렴에 대한 정확한 반응 평가를 위해 흉부영상학적 소견에서 폐렴의 전형적인 소견 외에 다른 폐질환 질환 소견이 기저에 보일 경우 치료 반응 평가의 기준으로 잡은 CPIS 값 산출에 영향을 줄 수 있을 것이라는 판단 및 중환자실 재원 환자들이라는 특성 때문이었다. 하지만 기계 환기 적용을 위해 중환자실에 입실하는 대부분의 환자들 중 기저 폐질환이 없는 환자보다는 있는 환자들의 비율이 상대적으로 더 많았고, 3 년간의 연구 진행과정에서 제외 기준에 만족하는 환자들이 많아서 환자 등록에 현실적으로 어려움이 있었다. 반면, 에어로졸 투여와 직접적인 연관은 없었던 예기치 못한 이상반응 사례를 제외하면 흡입이라는 형태의 국소적 투여에 따른 2 건의 부작용은 중환자실 의료진에 의해 쉽게 조절이 가능하였고 실제로 이 역시 임상적으로는 반드시 에어로졸 투여에 따른 결과로 보기 어려운 측면(중환자실 내 진정진통치료 수준

미흡, 기도청결유지를 위한 간호 처치, 기계 환기 방식 중 용적 모드 설정에 따른 일시적 호흡 부적응 등)이 있었다. 또한, 이미 정주 반코마이신을 사전에 시작했던 환자들이 연구 등록 대상이었기에, 특히 기존에 임상 진료 지침에 따라 반코마이신 혈중 농도 감시를 철저히 하면서 경과 관찰한 결과, 신 기능 악화를 포함한 기존에 알려진 전신 부작용(저혈압 >10%, 국소 정맥염 1~10%, “Red man” 증후군, 전신 증상 및 호산구증가를 동반한 약 발진 <1% 등) 또한 에어로졸 투여에 따라 추가적으로 더 발생하지는 않았다. 따라서 에어로졸 투여에 따른 이득과 손실을 고려했을 때 연구 대상자 제외 기준의 재검토를 고려하게 되었다.

두 번째, 연구가 진행되는 과정에서 실제로 에어로졸 약물을 투여하는 분무기 장비의 개선 및 발전이 있었다. 서론에서 최근 다시 에어로졸 항생제 요법이 임상적 관심을 받게 된 이유로 효과적인 약물전달 방법의 개선에 기인한 바가 크다고 언급한 바 있는데, 연구용 분무기로 사용된 진동그물막 방식의 장비가 연구를 시작했던 시점에서는 국내뿐만 아니라 전세계적으로도 가장 효과적인 약물전달능을 보여주었었지만, 최근 같은 제조회사에서 기존의 제트 분사 방식의 분무기와 비교했을 때 약물전달능이 2 배 이상 개선되었고 인공 호흡기 회로에서도 이탈되는 과정 없이, 기계 환기 세팅에 미쳤던 영향 또한 줄어들면서 보다 신속하고 간편하게 약물의 연속적 투여가 가능한 분무 장비를 2017 년 말부터 시장에서 판매하기 시작하였다. 특히 개선된 분무기의 경우 일회성

투여가 아닌, 정주 항생제 투여와 마찬가지로 주사기용 펌프에 연결이 되어 정확한 용량 조절이 가능해졌고, 인공 호흡기 회로와의 반복적인 탈, 부착 과정도 줄임으로써 극히 드물지만 이러한 과정에서 발생할 수 있는 추가 혹은 중복 감염의 기회 또한 줄일 수 있는 제품으로 알려져 있다(32-34).

또한, 이와는 별도로 기계 환기 환자에 적용하는 분무기의 경우, 현재의 장비는 전호흡주기에 걸쳐서 흡기와 호기와 무관하게 에어로졸이 전달되므로 그로 인한 호기 시 약물 소실은 물리적으로 피할 수 없는 상황이었으나, 일부 유럽 쪽에서는 실제 약물 전달이 이루어지는 시점이 흡기 시에만 일어날 수 있게 호흡 동조형(respiratory synchronized) 장비도 개발된 상황으로 특히 이러한 호흡 동조 방식은 이 연구에 있어서도 중요한 요인이 될 수 있다. 따라서, 이상에서 검토한 분무 장비의 개선 상황을 고려하여 향후 새로운 후속 수정 연구 계획을 수립하는 것이 보다 환자를 위한 연구 윤리적 측면에서도 타당할 것으로 생각된다.

끝으로, 최근 국내에서 임상시험이 활발해지면서 관련 법령이나 규제 또한 계속 변하고 있는데 이 연구 시행 당시에는 새로운 약물의 개발이 아닌, 기존에 널리 사용 중이던 약물의 다른 투여 경로에 대해서는 2 상 연구로 승인을 받았으나, 최근 식약처에서 같은 약제이지만 다른 투여 경로에 대해서는 마찬가지로 1 상 약물로의 등록이 필요하거나 혹은 투여 장비와 함께 약물을 포함한 전체의 에어로졸 치료 과정을 하나의 신의료행위로 잡은 사례가

최근 국내에 발생해서, 행정적인 측면에서도 연구의 조기 중단을 고려하게 되었다.

이 연구에서 에어로졸 투여에 따른 기도 내 반코마이신 농도를 투여 시간 간격에 따라 측정할 수 있었는데, 이는 검토된 문헌 검색 결과 기존 연구에서는 전혀 알려진 바 없었던 새로운 사실이라는 점에서 중요한 의의를 둘 수 있다. 실제로 연구를 계획했던 시점까지 기존 문헌에서 알려진 에어로졸 반코마이신 투여 간격은 250~500 mg 씩 하루 2~3 회 투여하는 것으로 알려져 있었고, 이 연구에서는 250mg 씩 하루 2 회 투여로 방법을 정했다. 하지만, 사실 상 실제로 그렇게 투여하는 것이 적절한 지 확인할 수 있는 근거가 없었으나 이 연구의 에어로졸 약물농도모니터링 결과 그림 15 에서 제시된 것처럼 투여 후 4~5 시간째 최고 농도를 보였고 이후 11~12 시간 대에는 투여 전 수준에 거의 가까운 수준으로 농도가 떨어지는 패턴을 보여주어서 결과적으로 실제 12 시간 간격의 에어로졸 투여가 비교적 합리적인 용법 선택이었음을 알 수 있었다. 특히 일반적으로 정주 반코마이신 후 시행하는 치료적 혈중약물농도 모니터링이 대개 12 시간 단위로 시행되는 점 또한 감안하여 최소한의 불필요한 채혈 횟수를 줄이기 위해 기존 정주 투여 시간 간격에 맞추어서도 에어로졸 투여 스케줄을 고려하였던 것이었는데 결과적으로 여기에도 잘 부합하는 투여 간격으로 볼 수 있다. 참고로 실제 에어로졸 투여가 혈중 농도에 어느 정도 영향을 미치는지 알기 위해서는 정주 투여를 하지 않는 상태에서

반코마이신 혈중 농도를 측정해야 하는 바 이는 현실적으로 불가능하기 때문에, 기존의 치료적 혈중약물농도 모니터링은 원래의 목적대로 정주 반코마이신의 치료적 유효 혈중 농도 유지 및 신장 기능 변화에 따른 용법 조절 확인을 위해 이후에도 동일하게 시행되어야 할 것이다.

기도 내 반코마이신 농도가 측정된 것과 관련하여 실제로 정주 투여 없이 에어로졸 투여에 따른 혈중 농도가 얼마나 측정이 되는지 알 수 있다면, 그리고 그 농도가 어느 정도 유효할 수 있다면 에어로졸 반코마이신의 투여는, 현재 중증 MRSA 감염증 진료지침에서 제시하고 있는 초기 반코마이신 정주 투여 시 부하 용량을 투여하라는 권고 사항과 관련하여 실제 중증 감염증 환자들의 경우 부하 용량이 투여되어야 하는 그 초기 시점에 대부분 혈역학적으로 불안정한 상태에 있고 신 기능 또한 불안정하여 정확한 예측이 불가능하다는 점을 감안한다면, 특히 폐렴이 동반된 중증 MRSA 감염증에서 보다 선제적으로 단기간으로만 에어로졸을 투여하는 것과 정주 부하 용량을 투여하는 용법 사이에 임상적 치료 성적 및 신 기능 악화 여부를 살펴보는 또 다른 연구가 계획된다면, 이 결과가 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 기대된다.

이 연구의 제한 점은 다음과 같다. 우선, 이 연구는 중환자실에서 기계 환기 중인 환자들 중 매우 엄격한 배제 기준을 적용하여 시행한 결과이기 때문에 현재까지 확인된 결과를 일반화해서

해석해서는 안된다. 특히, 치료 성적에 있어 현재 처음 계획된 전체 연구 과정 중 1 단계만 통과한 상태의 결과이므로 이 결과만으로 에어로졸 반코마이신의 투여가 기계 환기 중인 MRSA 폐렴 환자의 치료 효능을 더 높일 것이라고 속단할 수 없다. 다만, 앞서 연구의 조기 중단 및 계획 변경을 고려하면 현재와 똑같은 조건으로 연구를 계속 진행하기는 어려울 가능성이 있으므로 일차적으로 20 명의 결과에서 효능이 있는지 여부를 보다 객관적으로 비교 확인하기 위해 같은 연구 기간 동안 배제된 71 명 중 실제로 정주 반코마이신 치료를 받았던 51 명의 탈락된 환자 군에서 주요 결과 변수의 차이가 있는지 살펴보았을 때 통계적 유의성은 없었지만 그 경향성에 있어서는 에어로졸 반코마이신 투여 군이 더 나은 것으로 앞서 확인된 바 있다(표 10). 하지만, 여기서 양 군 간에 중환자실 입실 당시 중증도를 나타내는 지표인 APACHE II 점수는 근본적으로 차이를 보일 수 밖에 없었으므로 다음과 같이 추가적으로 APACHE II 점수와 나이를 기반으로 짝짓기 대조 군을 설정하여 다시 한번 치료 성적을 비교했을 때, 짝짓기 대조 군 설정 과정에서 줄어든 환자 수로 인해 여전히 통계적 유의성은 확인할 수 없었으나 보정 이후에도 치료 성적의 차이는 그대로 유지가 되었다(표 12). 특히, 연구를 계획했을 당시 통계적 설정을 위해 가정했던 $p_0=45\%$, $p=60\%$ 와 거의 유사한 수준으로 양 군의 성적이 나타난 것은 (47.1 vs. 64.7%) 주목할만한 결과로 생각된다.

표 12. 중증도 및 나이로 짝짓기한 등록된 환자 군과 탈락된 환자 군 사이의 주요 결과 비교

Outcomes (n=34)	Enrolled (n=17)	Excluded (n=17)	<i>P</i>
Age, median (range)	75.5 (47–87)	78 (64–87)	0.547
Sex, male	11 (64.7)	15 (88.2)	0.112
APACHE II	23.1 ± 6.9	23.3 ± 6.9	0.921
Clinical response			
Cure	4 (23.5)	0 (5.9)	0.167
Improvement	7 (41.2)	8 (47.1)	
Failure	3 (17.6)	6 (35.3)	
Indeterminate	3 (17.6)	3 (17.6)	
Microbiological response			
Eradicated	12 (70.6)	11 (64.7)	0.500
Persistent	5 (29.4)	6 (35.3)	
Relapse	0 (0)	0 (0)	
Superinfection	0 (0)	0 (0)	
Indeterminate	0 (0)	0 (0)	
Success of treatment	11 (64.7)	8 (47.1)	0.245
Duration of IV	15.5 ± 5.9	13.1 ± 5.1	0.224

vancomycin, days			
<hr/>			
Morality			
In-ICU	5 (29.4)	6 (35.3)	0.500
In-hospital	6 (35.3)	7 (41.2)	0.500

All data were presented as n (%) or mean \pm SD.; APACHE, acute physiologic and chronic health evaluation; IV, intravenous; ICU, intensive care unit.

둘째, 내성 균주 출현과 관련하여 이 연구에서는 적극적 감시체계를 통해 내성 균주 출현을 모니터링하지 못하였으나, 2 명의 환자에서 소변과 대변 검체에서 반코마이신 내성 장구균이 검출되었고, 1 명의 환자에서는 호흡기 검체에서 반코마이신 중등 내성 황색포도알균이 확인되었다. MRSA 환자를 대상으로 하는 반코마이신 연구에서 내성 균주 출현을 정확히 확인하려면 적극적 감시체계를 적용해야하는 것이 원칙이나 실제 임상 진료 현장에서도 아직까지 적극적 감시체계를 적용하고 있지 못하고 있는 것이 현실이고 특히 적극적 감시체계를 모든 환자에게 적용할 만큼의 충분한 비용을 사전에 확보하기가 어려웠던 점이 근본적인 감시체계를 적용할 수 없었던 이유였다. 하지만, 장구균이 확인된 2 명은 모두 임상적 감염증으로 발병하지 않았고 정주 반코마이신 사용 기간 역시 각각 25 일, 17 일로 비교적 짧지 않은 기간 동안 투여가 되었던 환자였음을 고려하였을 때 에어로졸 반코마이신의

전신적 효과가 내성 균주 발현에 영향을 미쳤을지에 대해서는 이 결과만으로는 판단하기 어렵다. 이들 두 환자에서 연구 등록을 위해 확인된 호흡기 검체 MRSA 의 치료 전 반코마이신에 대한 MIC 는 1.0 mcg/ml 이었으며 연구 추적관찰 기간 동안 호흡기 검체에서는 미생물학적으로 박멸이 계속 유지되었고, 특히 1 년 이상 장기간 추적관찰이 가능했던 1 명의 경우는 그 이후로 호흡기 검체에서는 더 이상 MRSA 가 검출이 되지 않았고 최종적으로 장구균 역시 자연적으로 검출이 되지 않게 되었다. 내성 균주 출현 모니터링과 관련해서 연구 등록 전 사전에 MIC 를 모두 확인하고 배제 기준으로 MIC 2.0 mcg/ml 이상을 보였던 균주를 가진 환자들은 사전에 제외시킨 만큼, 따라서 차후 새로운 연구를 계획할 경우에 대한 보완으로 에어로졸 반코마이신의 노출에 따라 이후 배양된 균주에 대해서도 추가적으로 MIC 를 시행하는 방법을 적용해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 한편, 호흡기 검체에서 반코마이신 중등 내성 황색포도알균이 확인된 1 명은 연구 등록 전에는 MIC 1.0 mcg/ml 을 보인 MRSA 만 검출이 되어 에어로졸 투여가 진행되었으나 이후 뒤늦게 같은 호흡기검체에서 반코마이신 중등 내성 황색포도알균이 확인된 사례였는데, 이 환자의 경우 임상적으로 호전을 보였기 때문에 연구 약 투여를 중단하지는 않았고 치료 결과 역시 CPIS 2 점 이상의 감소 소견을 보이는 치료 호전으로 최종 판정이 되어 안정적인 상태로 생존 퇴원하였으나 이후 추적 관찰이 더 이상 되지 못해 추가적인 호흡기 검체 배양의

결과는 얻을 수가 없었다. 이 환자의 경우는 이전 두 환자들과는 달리 이미 “heteroresistant subpopulations of vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus*(hVISA)”였던 사례일 수 있겠고, 차후 연구를 새롭게 계획할 경우 이러한 점을 사전에 고려를 해야할 필요성이 있음을 알려주는 사례로 판단할 수 있었다.

셋째, 13 명의 환자에서 그람 음성균이 함께 확인되었고 확인되지 않은 3 명을 포함하여 16 명의 환자에서 연구 기간 동안 반코마이신 외에도 다른 그람 음성균에 대한 항생제가 함께 투여가 되었다. 이는 대부분의 등록된 환자들이 사전 다제 내성균 발생 위험도가 높았고 평균 APACHE II 점수가 21.8 점으로 이는 입실 당시 예측 사망률이 약 40~50%에 해당함을 의미하는 것이기 때문에 다른 중환자실 재원 원내 패렴 대상 연구에서도 등록 초기에는 그람 염색 결과에 무관하게 광범위 항생제의 투여를 허용하고 있는 바 실제 상황에서의 불가피함을 피하기는 어렵다. 연구계획 초기에서도 이러한 경우는 사전에 고려되었던 바, 연구와 무관하게 다른 항생제의 사용 여부는 해당 환자의 진료를 실제로 담당하는 의사의 임상적 판단에 따르도록 하였으나, 대신 실제로 연구에 등록된 거의 모든 환자에서 기관지내시경을 통한 기관지폐포세척술이 시행되었고 거기에서 얻어진 MRSA 양적 배양 결과에서도 MRSA 가 10^4 CFU/mL 이상임을 확인하였으며 경과 관찰을 하면서 다른 항생제들은 MRSA 이외의 미생물에 의한 패혈증이 발생하지 않은 이상 임상적 호전에 따라 대부분 중단하였다. 치료 성공 환자

중에서는 특히 *Pseudomonas* 에 의한 중복 감염이 주로 반코마이신 투여가 거의 끝남과 동시에 발견되는 사례가 4 건으로 가장 많은 비율을 차지하였는데, 다만 이 중에 1 명은 호흡기계 감염이 아닌, 수술 부위 감염이었다. 1 명의 ESBL 양성 *Klebsiella* 균주를 제외하고 치료 성공 환자 중에서는 다제 내성 그람 음성균은 검출되지 않았다. 반면, 치료 실패 환자 중에서는 4 명에서 IRAB 가, 3 명에서 ESBL 양성 그람 음성균이 검출되었는데 이들 중 1 명은 에어로졸 반코마이신 1 회 투여 이후 그 다음 날 바로 사망을 하였는데 최종적으로 다제 내성 그람 음성균에 의한 패혈증이 사인이었다. 하지만 치료 실패와 무관하게 MRSA 의 음전은 확인된 환자도 있었으므로 기계환기 중인 중환자에서 보인 중증 폐렴에서 각각의 균주가 실제로 어느 정도의 역할을 차지하고 있는지 구별하는 것은 현재의 임상상황에서는 매우 어려울 것으로 판단되며 이는 연구의 가장 중요한 제한점이 될 수 있다. 다만, 치료 성공 환자 군에서는 미생물학적 반응에 대한 추적관찰에서도 MRSA 가 지속적으로 유지되는 경우는 있었으나 새로운 균이 새롭게 자라거나 다시 임상적 감염을 일으켰던 사례는 없었기 때문에 이들의 MRSA 폐렴의 치료 호전 여부를 판단하는데 있어 동반된 그람 음성균에 의한 감염증의 영향은 크지 않았을 것으로 간접적으로 추정해볼 수 있다.

넷째, 기도 내에서 약물 농도를 측정할 수 있었던 환자들의 숫자가 별로 많지 않았다. 실제로 총 5 명의 환자에서 약물 농도

측정을 위한 검체를 얻었으나 2 명에서 얻어진 검체는 진단검사의학과 검사실에서 제대로 결과를 얻을 수 있었던 상태의 검체가 아니었다. 이는 환자 상태에 따라 세척액 내 객담 많이 섞이거나 혹은 심한 염증이 있었던 경우에는 일부 혈액도 섞이는 경우가 있었기 때문이었고, 또 대부분의 환자가 실제로 기계 환기 중인 중환자였기 때문에 현실적으로 환자 안전을 고려하여 기관지내시경을 반복해서 시행할 수 없는 사례도 있었으며, 투여 간격 상 물리적으로 의료진이 투여 시간에 맞춰서 기관지내시경을 시행하지 못하는 경우도 많았기 때문에 연구 진행 상 불가능한 측면이 있었다. 또한, 실제 약물 농도를 호흡기계 검체에서 측정을 하기 위해서는 앞서 방법에서도 언급하였듯이 현재 진단검사의학과에서 시행 중인 FPIA 방법이 아닌, HPLC 방법을 이용하여, 특히 기관지폐포세척검체의 희석 정도까지 보정한 방법을 적용했어야 했을 것으로 생각되는 바(35), 이번 연구에서의 농도 측정은 그 절대값을 그대로 받아들일 수는 없고 투여 간격에 대한 참고치로만 활용되어야 할 것이다.

끝으로, 이 연구는 단일 기관 중환자실에서 제한된 연구비와 연구 인력으로 진행이 되었던 바 비교적 긴 선별 기간이었음에도 불구하고 최종 통계적 유의성을 달성하기 위해 필요했던 충분한 수의 환자가 빨리 모이지 않았고, 특히 연구가 진행된 기관의 내과계 중환자실이 상대적으로 우리나라 전체 중환자실과 비교했을

때 원내 MRSA 발생률이 적었다는 점은 특히 환자 등록 측면에 있어 불가피한 제한 점일 수밖에 없었다.

결론적으로, 에어로졸 반코마이신 병용 요법은 기계 환기 중인 중증 메티실린 내성 포도알균 폐렴 환자에서 전신 부작용 없이 치료 성적을 높을 수 있는 대안적 요법이 될 수 있다. 이는 호흡기 검체에서의 개선된 미생물학적 박멸 효과 때문에 기인할 가능성이 있으며, 약물동태학적으로 에어로졸 용법은 정주 반코마이신 표준 투여 간격에 맞춘 12시간 간격 투여가 적절할 것이다.

V. 참 고 문 헌

1. Kwak YG, Choi JY, Yoo HM, Lee SO, Kim HB, Han SH, et al. Validation of the Korean National Healthcare-associated Infections Surveillance System (KONIS): an intensive care unit module report. *J Hosp Infect.* 2017;96(4):377–84.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;ciw353.
3. Choi JY, Kwak YG, Yoo H, Lee SO, Kim HB, Han SH, et al. Trends in the distribution and antimicrobial susceptibility of causative pathogens of device-associated infection in Korean intensive care units from 2006 to 2013: results from the Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS). *J Hosp Infect.* 2016;92(4):363–71.
4. Klastersky J, Geuning C, Mouawad E, Daneau D. Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. *Chest.* 1972;61(2):117–20.
5. Feeley T, Du Moulin G, Hedley-Whyte J, Bushnell L,

Gilbert J, Feingold D. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(10):471–5.

6. Klick J, Du Moulin G, Hedley–Whyte J, Teres D, Bushnell L, Feingold D. Prevention of gram–negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *Journal of Clinical Investigation*. 1975;55(3):514.

7. Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, Rogers JF, Lietman PS. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med*. 1977;296(7):349–53.

8. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator–associated pneumonia. *Respiratory care*. 2007;52(7):866–84.

9. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2008;21(1):45–60.

10. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med*. 2008;29(2):277–96, vi.

11. Muppidi K, Wang J, Betageri G, Pumerantz AS. PEGylated liposome encapsulation increases the lung tissue

concentration of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4537–42.

12. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1996;38(5):865–9.

13. Lamer C, De Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon J, Dombret M, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1993;37(2):281–6.

14. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator–associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *CHEST Journal.* 2009;135(2):521–8.

15. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med.* 1992;326(9):594–9.

16. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective

decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):452–7.

17. Nikolaizik WH, Jenni-Galovic V, Schoni MH. Bronchial constriction after nebulized tobramycin preparations and saline in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):608–11.

18. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):171–5.

19. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2008;36(7).

20. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–15.

21. Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene H, Heaf D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatric pulmonology*. 2003;36(3):189–95.

22. Hayes D, Jr., Murphy BS, Mullett TW, Feola DJ. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. *Respirology*. 2010;15(1):184–6.
23. de Jesus Valle MJ, Lopez FG, Hurle AD, Navarro AS. Pulmonary versus systemic delivery of antibiotics: comparison of vancomycin dispositions in the isolated rat lung. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3771–4.
24. Ferrara AM. Treatment of hospital–acquired pneumonia caused by methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30(1):19–24.
25. Kalil AC, Murthy MH, Hermesen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta–analysis. *Critical care medicine*. 2010;38(9):1802–8.
26. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(5):621–9.
27. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital–acquired, ventilator–associated, and healthcare–associated pneumonia. *American*

journal of respiratory and critical care medicine.
2005;171(4):388.

28. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1989;10(1):1–10.

29. Hagihara M, Sutherland C, Nicolau DP. Development of HPLC methods for the determination of vancomycin in human plasma, mouse serum and bronchoalveolar lavage fluid. *J Chromatogr Sci*. 2013;51(3):201–7.

30. Pfaller MA, Krogstad DJ, Granich GG, Murray PR. Laboratory evaluation of five assay methods for vancomycin: bioassay, high-pressure liquid chromatography, fluorescence polarization immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1984;20(3):311–6.

31. Jeon K. Ventilator-Associated Pneumonia. *Tuberc Respir Dis*. 2011;70(3):191–8.

32. Petitcollin A, Dequin PF, Darrouzain F, Vecellio L, Boulain T, Garot D, et al. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3482–6.

33. Dunne RB, Shortt S. Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2017.

34. Kadrichu N, Daniher D. Improvement of an In Vitro Model to Assess Delivered Dose and Particle Size for a Vibrating Mesh Nebulizer During Mechanical Ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2018;31(2):94–102.
35. Lodise TP, Drusano GL, Butterfield JM, Scoville J, Gotfried M, Rodvold KA. Penetration of vancomycin into epithelial lining fluid in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5507–11.

Abstract

Introduction: The treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia in intensive care unit is still unsatisfactory. Recently, the aerosol therapy of antibiotics has been shown to be effective against some nosocomial pneumonia. However scarce studies have evaluated the efficacy of aerosol vancomycin in patients with MRSA pneumonia, who is under mechanical ventilation.

Methods: To investigate the efficacy of aerosolized vancomycin in patients with MRSA pneumonia, a prospective, non-comparative, two-stage, phase II trial was conducted. Patients who had been in mechanical ventilation for more than 48 hours in intensive care unit (ICU) were screened, and already received intravenous vancomycin for MRSA pneumonia enrolled. Enrolled patients received aerosol vancomycin 250 mg every 12 hours for 5 days via a vibrating mesh nebulizer. The primary outcome was the success of clinical treatment at the end of the entire antibiotic treatment. Secondary outcomes were microbiological response, intensive care unit and hospital mortality, and ventilator-free days. To determine the pharmacokinetics of aerosol vancomycin, vancomycin

concentrations in the airway were measured according to the time of administration. In addition to the systemic side effects of the well-known vancomycin, treatment-related side effects such as bronchospasm, hypoxia, and the appearance of vancomycin-resistant microorganisms following aerosol administration of vancomycin were evaluated together.

Results: Finally, 20 patients were enrolled. Median age was 75 years old, 13 (65%) men and 18 (90%) cases were nosocomial pneumonia. At the end of all antibiotic treatment, including aerosol vancomycin, 13 patients (65%) showed clinical cure or improvement and were satisfied with the first pass criteria early. At the same time, microbiological eradication of MRSA in 14 patients (70%) was confirmed, and ICU and hospital mortality rates were 30% and 35%, respectively. The maximum concentration of aerosol vancomycin was observed at 4~5 hours after nebulizing and was 98.75 ± 21.79 mcg/ml. There was no systemic adverse effect due to aerosol vancomycin treatment, but hypoxia due to asynchrony to mechanical ventilator was observed in 2 patients. This was easily controlled by readjustment of ventilator settings and increased partial pressure of oxygen. Vancomycin-resistant strains were detected in three patients, one in respiratory specimens, and

the others in urine and fecal specimens, but none of the clinical disease cases were due to resistant strains.

Conclusions: Aerosolized vancomycin combination therapy may be an alternative treatment for patients with severe MRSA pneumonia who are in mechanical ventilation without systemic side effects.

Keywords: mechanical ventilation, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, intensive care unit, aerosolized vancomycin, pneumonia

Student Number: 2011 – 30645